N° D'ORDRE

337

THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jean Pierre BIDEAU

STRUCTURES CRISTALLINES ET MOLÉCULAIRES
DE DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
DÉRIVÉS DE L'ACIDE BARBITURIQUE

Soutenue le 18 décembre 1971 devant la Commission d'Examen

MM. R. SERVANT, Professeur — *Président*

H. CURIEN, Professeur à L'Université de PARIS VI, Directeur du Centre National de la Recherche Scientifique
R. GAY, Professeur
J. CLASTRE, Professeur
P.V. HUONG, Maître de Recherche
— *Examinateurs*

— 1971 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543911_0036

N° D'ORDRE :

337

THÈSE

PRÉSENTÉE A

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX I

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jean Pierre BIDEAU

STRUCTURES CRISTALLINES ET MOLÉCULAIRES
DE DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
DÉRIVÉS DE L'ACIDE BARBITURIQUE

Soutenue le 18 décembre 1971 devant la Commission d'Examen :

MM. R. SERVANT, Professeur ..... *Président*

H. CURIEN, Professeur à L'Université de PARIS VI, Directeur du Centre National de la Recherche Scientifique ..... *Examinateurs*

R. GAY, Professeur ..... *Examinateurs*

J. CLASTRE, Professeur ..... *Examinateurs*

P.V. HUONG, Maître de Recherche ..... *Examinateurs*

— 1971 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A ma femme

A ma fille

A tous mes amis

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Cristallographie de l'Université de Bordeaux I.

Son directeur, Monsieur le Professeur GAY, m'a accueilli avec bienveillance; il m'a guidé tout au long de ce travail et a su me prodiguer ses encouragements dans les moments difficiles. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je suis sensible à l'honneur que me fait Monsieur CURIEN, Professeur à l'Université de Paris VI, Directeur du Centre National de la Recherche Scientifique, en acceptant de faire partie de ce jury. Je lui dois, par la clarté et la rigueur de son enseignement, d'avoir su éveiller en moi le goût pour la Cristallographie. Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur SERVANT me fait l'honneur de présider ce jury. Il me témoigne ainsi l'intérêt qu'il porte à mon travail. Qu'il me soit permis de lui exprimer mes plus vifs remerciements.

Je remercie Monsieur le Professeur CLASTRE, membre de ce jury, pour la bienveillante attention qu'il a toujours manifestée à mon égard.

Il m'est particulièrement agréable de remercier Monsieur PHAM VAN HUONG, Maître de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique, spécialiste en Spectroscopie Infrarouge. Son aide amicale m'a été précieuse et sa présence aujourd'hui n'est que la suite de fructueuses discussions.

Monsieur HOUSTY, Maître-Assistant, en m'accueillant dans son équipe, m'a proposé ce travail sur les dérivés de l'acide barbiturique. J'ai pu en maintes occasions apprécier l'efficacité de son aide; je lui renouvelle ici l'assurance de ma reconnaissance et de mon amitié.

C'est pour moi un plaisir d'unir dans une même pensée amicale tous les membres du Laboratoire, Chercheurs et Techniciens. Je voudrais en particulier redire ma sympathie à Marie-Reine DORIGNAC et Françoise LEROY ainsi qu'à Pierre MARSAU.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS

PREMIERE PARTIE
METHODES DE DETERMINATION DES STRUCTURES

INTRODUCTION

CHAPITRE I : Choix de l'origine

1-1 Définitions et corollaires 7
1-2 Choix de l'origine dans les groupes monocliniques centrosymétriques du type C 8

1-2-1 Forme mathématique du facteur de structure
1-2-2 Classes d'équivalence
1-2-3 Semi-invariants de structure
1-2-4 Choix de l'origine

1-3 Choix de l'origine dans les groupes monocliniques centrosymétriques du type P 15

1-3-1 Classes d'équivalence
1-3-2 Invariants de structure
1-3-3 Choix de l'origine

1-4 Choix de l'origine dans les groupes orthorhombiques énantiomorphes du type P 18

1-4-1 Résultats préliminaires
1-4-2 Structures énantiomorphes
1-4-3 Invariants de structure
1-4-4 Choix de l'origine et de l'énantiomorphe

1-5 Remarques 22

CHAPITRE II : Méthodes directes

2-1 Facteur de structure normalisé 24
2-2 Distributions de probabilité des phases des facteurs de structure. 26

2-2-1 Structures centrosymétriques
2-2-2 Structures non centrosymétriques

2-3 Addition symbolique 31

CHAPITRE III : Analyse de la fonction de Patterson

BIBLIOGRAPHIE 35

DEUXIEME PARTIE

DESCRIPTION DES STRUCTURES CRISTALLINES

I - L'Acide diméthyl-1,5 (1-cyclohexen-1-yl)-5 barbiturique (Hexobarbital)

1-1 Formule développée 38

1-2 Origine 38

1-3 Cristallisation 38

1-4 Technique de mesure 39

1-5 Données cristallographiques 39

1-6 Positions atomiques et paramètres d'agitation thermique 40

1-7 Stéréochimie de la molécule 42

1-7-1 Distances et angles interatomiques
1-7-2 Le cycle barbiturique
1-7-3 Le cycle hexényle
1-7-4 Le groupement méthyle C(15)
1-7-5 Le groupement méthyle C(10)

1-8 Interactions moléculaires 48

1-8-1 Les distances les plus courtes
1-8-2 Les liaisons hydrogène
1-8-3 Les contacts de Van der Waals
1-8-4 Organisation de la structure

II - L'Acide éthyl-5(1-cyclohexen-1-yl)-5 barbiturique (Cyclobarbital)

2-1 Formule développée 57

2-2 Origine 57

2-3 Cristallisation 57

2-4 Technique de mesure 58

2-5 Données cristallographiques 58

2-6 Positions atomiques et paramètres d'agitation thermique 59

2-7 Stéréochimie de la molécule 62

2-7-1 Distances et angles interatomiques
2-7-2 Le cycle barbiturique
2-7-3 Le cycle hexényle
2-7-4 Le groupement éthyle

2-8 Interactions moléculaires 67

2-8-1 Les distances les plus courtes
2-8-2 Les liaisons hydrogène
2-8-3 Les contacts de Van der Waals
2-8-4 Organisation de la structure

III - L'Acide éthyl-5 méthyl-1 phényl-5 barbiturique (Méphobarbital)

3-1 Formule développée 74

3-2 Origine 74

3-3 Cristallisation 74
3-4 Technique de mesure 75
3-5 Données cristallographiques 75
3-6 Positions atomiques et paramètres d'agitation thermique 76
3-7 Stéréochimie de la molécule 78

3-7-1 Distances et angles interatomiques
3-7-2 Le cycle barbiturique
3-7-3 Le cycle benzénique
3-7-4 Le groupement éthyle

3-8 Interactions moléculaires 82

3-8-1 Les distances les plus courtes
3-8-2 Les liaisons hydrogène
3-8-3 Les contacts de Van der Waals
3-8-4 Organisation de la structure

IV - L'Acide méthyl-5 phényl-5 barbiturique (Méphébarbital)

4-1 Formule développée 88
4-2 Origine 88
4-3 Cristallisation 88
4-4 Technique de mesure 89
4-5 Données cristallographiques 89
4-6 Positions atomiques et paramètres d'agitation thermique 90
4-7 Stéréochimie de la molécule 92

4-7-1 Distances et angles interatomiques
4-7-2 Le cycle barbiturique
4-7-3 Le cycle benzénique
4-7-4 Le groupement méthyle

4-8 Interactions moléculaires 97

4-8-1 Les distances les plus courtes
4-8-2 Les liaisons hydrogène
4-8-3 Les contacts de Van der Waals
4-8-4 Organisation de la structure

V - L'Acide éthyl-5(1-cyclohepten-1-yl)-5 barbiturique (Médomine)

5-1 Formule développée 106
5-2 Origine 106
5-3 Cristallisation 106
5-4 Technique de mesure 107
5-5 Données cristallographiques 107
5-6 Positions atomiques et paramètres d'agitation thermique 108
5-7 Stéréochimie de la molécule 111

5-7-1 Distances et angles interatomiques
5-7-2 Le cycle barbiturique

5-7-3 Le cycle heptényle
5-7-4 Le groupement éthyle

5-8 Interactions moléculaires 117

5-8-1 Les distances les plus courtes
5-8-2 Les liaisons hydrogène
5-8-3 Les contacts de Van der Waals
5-8-4 Organisation de la structure

VI - L'Acide éthyl-5 butyl-5 barbiturique (Sonéryl)

6-1 Formule développée 123
6-2 Origine 123
6-3 Cristallisation 123
6-4 Technique de mesure 124
6-5 Données cristallographiques 124
6-6 Positions atomiques et paramètres d'agitation thermique 125
6-7 Stéréochimie de la molécule 128

6-7-1 Distances et angles interatomiques
6-7-2 Le cycle barbiturique
6-7-3 Le groupement butyle
6-7-4 Le groupement éthyle

6-8 Interactions moléculaires 132

6-8-1 Les distances les plus courtes
6-8-2 Les liaisons hydrogène
6-8-3 Les contacts de Van der Waals
6-8-4 Organisation de la structure

VII - L'Acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique

7-1 Formule développée 138
7-2 Origine 138
7-3 Cristallisation 138
7-4 Technique de mesure 138
7-5 Données cristallographiques 139
7-6 Positions atomiques et paramètres d'agitation thermique 140
7-7 Stéréochimie de la molécule 142

7-7-1 Distances et angles interatomiques
7-7-2 Le cycle barbiturique
7-7-3 Les groupements éthyles

7-8 Interactions moléculaires 147

7-8-1 Les distances les plus courtes
7-8-2 Les liaisons hydrogène
7-8-3 Les contacts de Van der Waals
7-8-4 Organisation de la structure

TROISIEME PARTIE

INTERPRETATION DES RESULTATS

CHAPITRE I : Traitement des données et précision des resultats

1-1 Pondération absolue 157

1-2 Réflexions non observées ou mal mesurées 159

1-3 Ecarts quadratiques moyens sur les distances et les angles interatomiques 160

1-4 Tests d'hypothèse 160

1-4-1 Test de Student
1-4-2 Test de Pearson
1-4-3 Validité des tests d'hypothèse en cristallographie

CHAPITRE II : Stéréochimie comparée

2-1 Barbituriques disubstitués en 5 163

2-1-1 Le cycle barbiturique 163

2-1-1-1 Structure des orbitales
2-1-1-2 Conformation

2-1-1-2-1 Angle de pliage
2-1-1-2-2 Structure des carbones sp_2
2-1-1-2-3 Rigidité

2-1-1-3 Longueurs de liaison et angles de valence

2-1-1-3-1 Les groupements carbonyles
2-1-1-3-2 Les groupements imides
2-1-1-3-3 Les liaisons C-N

2-1-1-3-3-1 Liaisons N(1)-C(6) et N(3)-C(4)
2-1-1-3-3-2 Liaisons N(1)-C(2) et N(3)-C(2)
2-1-1-3-3-3 Liaisons N(1)-C(10)

2-1-1-3-4 Le carbone tétraédrique

2-1-2 Les substituants en 5 177

2-1-2-1 Le groupement méthyle
2-1-2-2 Le groupement éthyle

2-1-2-2-1 Orientation
2-1-2-2-2 Distances interatomiques et angles de valence
2-1-2-2-3 Position des atomes d'hydrogène

2-1-2-3 Le groupement butyle
2-1-2-4 Les autres radicaux alkyles
2-1-2-5 Les substituants cycliques

2-1-2-5-1 Orientation
2-1-2-5-2 Le cycle hexényle

2-1-2-5-2-1 Conformation
2-1-2-5-2-2 Longueurs de liaison et angles de valence

2-1-2-5-3 Le cycle benzénique

2-1-2-5-3-1 Conformation
2-1-2-5-3-2 Longueurs de liaison et angles de valence

2-1-2-5-4 Le cycle heptényle

2-1-2-5-4-1 Conformation
2-1-2-5-4-2 Longueurs de liaison et angles de valence

2-1-3 Les substituants en 1 et 3 184

2-2 Barbituriques non substitués en 5 184

2-2-1 Barbituriques à carbone sp_3 en 5 184
2-2-2 Barbituriques à carbone sp_2 en 5 186

2-2-2-1 Conformation
2-2-2-2 Longueurs de liaison et angles de valence

2-3 La liaison carbone-oxygène 187

2-4 Influence des substituants R et R' sur la structure électronique du cycle barbiturique 190

CHAPITRE III : Interactions moléculaires

3-1 Les liaisons hydrogène 191

3-1-1 La liaison hydrogène N-H...O
3-1-2 La liaison hydrogène forte O...H...O

3-1-2-1 Propriétés générales
3-1-2-2 Etude d'un exemple : l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique

3-1-2-2-1 Les résultats cristallographiques
3-1-2-2-2 Les résultats spectroscopiques (Absorption infrarouge)

3-1-2-2-2-1 Structure à l'état solide
3-1-2-2-2-2 Structure à l'état dissous

3-1-2-2-3 Interprétation des résultats

3-2 Les interactions dipôle-dipôle 199

3-3 Les interactions soufre-soufre 202

3-4 Les interactions de Van der Waals 203

CHAPITRE IV : Pharmacodynamie

4-1 Les mécanismes physiologiques 205

4-2 Les mécanismes physicochimiques 206

4-2-1 Le facteur de forme
4-2-2 Le facteur ionique
4-2-3 L'hypothèse physicochimique de la narcose

CONCLUSION 209

BIBLIOGRAPHIE 211

AVANT-PROPOS

L'étude cristallographique de substances douées de propriétés pharmacodynamiques devrait conduire à l'établissement de relations Structure-Activité. L'analyse d'une seule structure cristalline apporte seulement quelques informations de nature stéréochimique. Par contre, la comparaison d'une série de structures permet d'obtenir de nombreux renseignements sur la rigidité et les propriétés physico-chimiques des molécules, facteurs essentiels de leur activité biologique. Il faut alors que les résultats expérimentaux soient très nombreux et aussi exacts que possible.

La première partie de cette étude est consacrée aux méthodes directes de détermination des structures cristallines, et, plus spécialement à une mise au point théorique concernant le choix de l'origine.

Dans la deuxième partie, nous décrivons chacune des structures en précisant la conformation et l'assemblage moléculaire. Nous nous sommes particulièrement attachés à obtenir des facteurs de structure observés précis puisque le coefficient de reliabilité est compris entre 0,03 et 0,10.

Dans la troisième partie, nous mettons d'abord en évidence certaines propriétés stéréochimiques nouvelles. Dans l'étude des interactions moléculaires, nous mettons ensuite l'accent sur la liaison hydrogène et l'établissement des "axes réactionnels" du cycle barbiturique.

PREMIERE PARTIE

METHODES DE DETERMINATION DES STRUCTURES

INTRODUCTION

La recherche des structures a été faite à l'aide des méthodes directes et de l'analyse de la fonction de Patterson.

Les méthodes directes cherchent à préciser les phases des facteurs de structure grâce à un processus itératif permettant de calculer les valeurs de nouvelles phases à partir de phases déjà connues (Relations de Sayre et de probabilités). Les valeurs des phases doivent être déterminées de façon unique. Afin de satisfaire à cette dernière condition, on peut montrer qu'il est nécessaire de choisir arbitrairement les valeurs d'un certain nombre de phases (choix de l'origine). Ce nombre dépend du groupe spatial. Nous présentons ici une étude concernant cette question, limitée aux groupes monocliniques centrosymétriques du type P et C et orthorhombiques énantiomorphes du type P. Il est évident que les résultats peuvent être étendus facilement aux autres groupes sans faire appel aux relations de congruence modulo R.

Contrairement aux méthodes directes qui feront l'objet d'un développement théorique général, l'analyse de la fonction de Patterson sera brièvement exposée à partir d'un exemple : le Cyclobarbital.

CHAPITRE I

CHOIX DE L'ORIGINE

I-1 DEFINITIONS ET COROLLAIRES (*)

La structure cristalline seule ne détermine pas les valeurs de toutes les phases des facteurs de structure car elles dépendent en général du choix de l'origine des coordonnées. Si cette dernière a été fixée de manière quelconque, chaque phase est déterminée de façon unique pour une structure donnée. Réciproquement, il existe un certain nombre de phases dont les valeurs peuvent être choisies arbitrairement et telles que toutes les autres soient déterminées de manière unique. Choisir une origine des coordonnées équivaut, par conséquent, à fixer judicieusement les valeurs d'une ou plusieurs phases.

Etant donné deux origines distinctes, les formes mathématiques des facteurs de structure sont différentes si, et seulement si, les deux origines ne sont pas rapportées de la même manière aux éléments de symétrie.

(*) Cette étude tient compte des travaux suivants :
Okaya, Y. (1952), Hauptman, H. (1953a - 1956 - 1959 - 1966 a et b), Karle, J. (1961), Lonsdale, K. (1954).

Deux origines seront dites équivalentes, si elles admettent la même forme des facteurs de structure; à chaque forme est associée une classe d'équivalence.

Le choix d'une origine deviendrait rapidement un problème inextricable si des simplifications n'intervenaient pas. Les origines seront toujours prises en des positions spécifiques des groupes spatiaux : centres, axes, positions particulières situées entre plusieurs éléments de symétrie. De telles origines seront appelées origines admissibles. De plus, les axes de coordonnées seront toujours définis à une translation (ε_1, ε_2, ε_3) près. On appelle invariants de structure les combinaisons linéaires de phases dont les valeurs sont indépendantes du choix de l'origine admissible. De telles combinaisons ne dépendent que de la structure seule et par conséquent sont également non dépendantes de la forme des facteurs de structure.

Pour une forme donnée des facteurs de structure, les combinaisons linéaires de phases qui ne dépendent que de la strcuture seule sont appelées semi-invariants de structure. Ces derniers sont déterminés par le groupe spatial et le choix de la maille mais leurs valeurs sont fonction de la forme choisie pour les facteurs de structure.

On appellera classe de réflexions l'ensemble des réflexions (h, k, l) dont les indices ont la même parité. g désignera un indice pair et u un indice impair. Par exemple, l'ensemble des réflexions dont les indices sont tous pairs sera noté g g g et une phase quelconque de la classe s'écrira Φ_{ggg}

I-2 CHOIX DE L'ORIGINE DANS LES GROUPES MONOCLINIQUES CENTROSYMETRIQUES DU TYPE C.

1-2-1 FORME MATHEMATIQUE DU FACTEUR DE STRUCTURE

Pour les groupes centrosymétriques, le facteur de structure est de la forme :

$$F(hkl) = 2 \sum_{j=1}^{N/2} f(j,hkl) \cos 2\pi (hx_j + ky_j + lz_j) \quad (1\text{-}2\text{-}a)$$

N est le nombre d'atomes dans la maille.

$f(j,hkl)$ est le facteur de diffusion de l'atome j.

x_j, y_j, z_j sont les coordonnées de l'atome j.

Si l'origine des coordonnées est déplacée et mise sur un centre de coordonnées $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3$ avec $\varepsilon_i = 0$ ou $1/2$, on peut écrire :

$$F'(hkl) = F(hkl) \cos 2\pi (h\,\varepsilon_1 + k\,\varepsilon_2 + l\,\varepsilon_3) \qquad (1\text{-}2\text{-}b)$$

Les origines admissibles coïncident avec les centres de symétrie.

1-2-2 CLASSES D'EQUIVALENCE

Afin de traiter le problème dans toute sa généralité, il faut considérer la maille primitive à base losange. La matrice de transformation est :

$$C \longrightarrow P \qquad \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 1 & \bar{1} & 0 \\ 0 & 0 & \bar{1} \end{bmatrix}$$

La figure 1-2-a montre qu'il existe deux séries de centres de symétrie dans la maille primitive. Dans chacune d'elles, les centres sont rapportés de la même manière aux éléments de symétrie. Il existe donc deux formes pour les facteurs de structure; à chacune d'entre elles on associe des centres formant une classe d'équivalence; d'où les deux classes suivantes :

$0\ 0\ 0$	$0\ 0\ \frac{1}{2}$
$\frac{1}{2}\ \frac{1}{2}\ 0$	$\frac{1}{2}\ \frac{1}{2}\ \frac{1}{2}$

Classe d'équivalence de première espèce

$\frac{1}{2}\ 0\ 0$	$\frac{1}{2}\ 0\ \frac{1}{2}$
$0\ \frac{1}{2}\ 0$	$0\ \frac{1}{2}\ \frac{1}{2}$

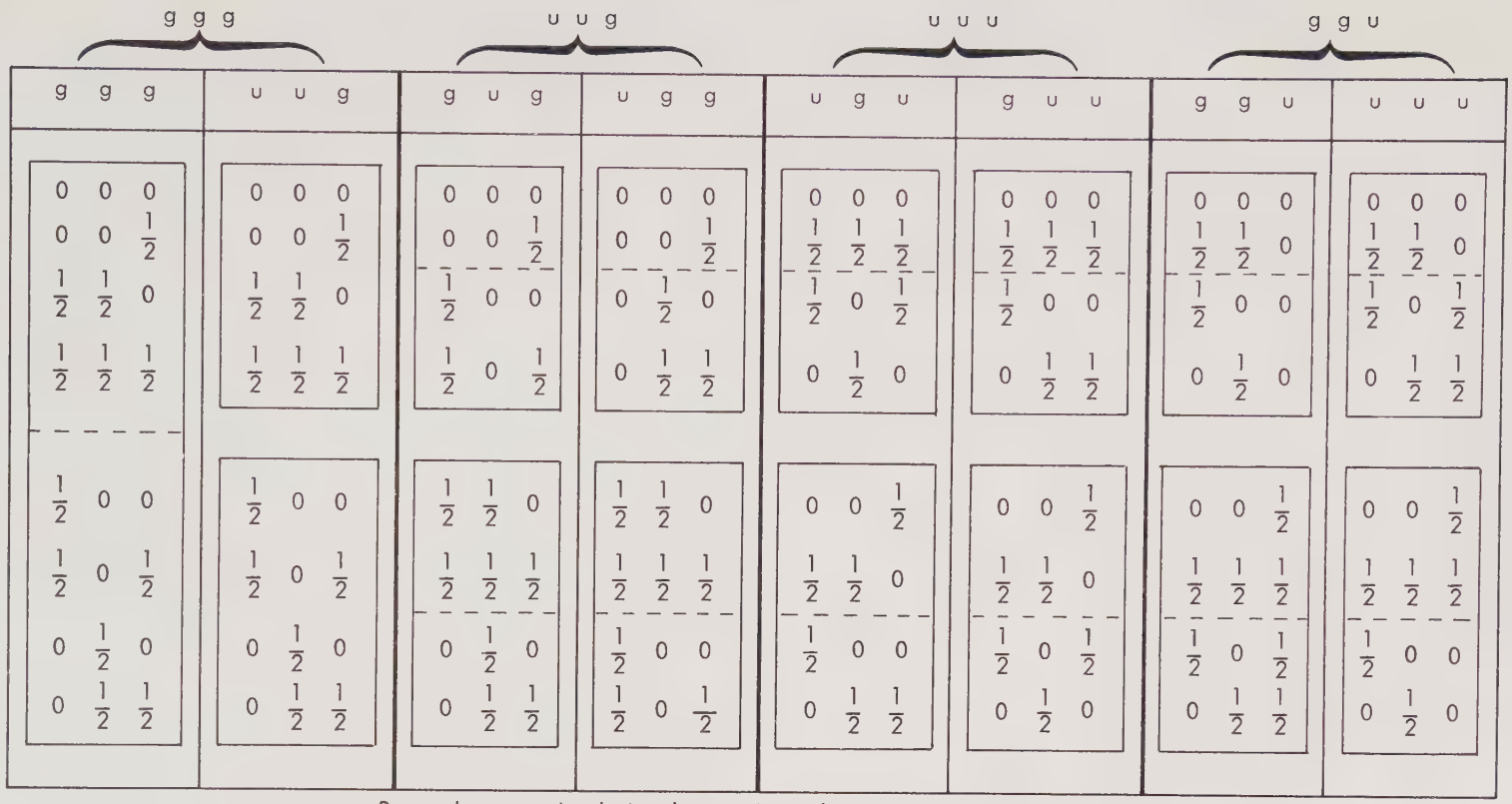
Classe d'équivalence de deuxième espèce

Les résultats sont consignés dans les tableaux 1-2-a et 1-2-b. Chaque tableau est divisé en huit colonnes correspondant aux huit classes de réflexions. Les colonnes sont groupées par deux; chaque paire concerne une classe de réflexions lorsque la maille est prise base centrée. Chaque colonne est divisée en plusieurs cases : dans chacune d'elles sont groupés les centres qui donnent les mêmes valeurs pour les facteurs de structure.

	g g g			u u g			g u g			u g g			u g u			g u u			g g u			u u u		
Classe d'équivalence de première espèce	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Classe d'équivalence de deuxième espèce	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0
	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0
	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	0	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$

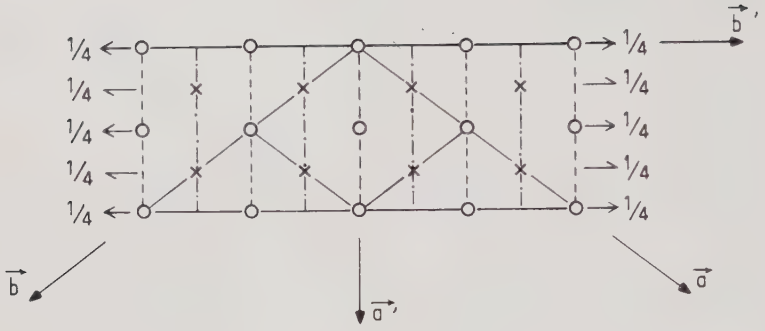
Pour chacune des huit classes de réflexions, on a groupé dans une même case l'ensemble des centres qui donnent les mêmes valeurs pour les facteurs de structure.

TABLEAU 1-2-a



Pour chacune des huit classes de réflexions, on a groupé dans une même case l'ensemble des centres qui donnent les mêmes valeurs pour les facteurs de structure.
Les traits en pointillés séparent les centres non équivalents.

TABLEAU 1-2-b



. Maille primitive $(\vec{a}, \vec{b})$
. Maille base centrée $(\vec{a'}, \vec{b'})$

. Centres de symétrie { première espèce : o
deuxième espèce : x

Figure 1-2-a : Exemple du groupe C2/c

1-2-3 SEMI-INVARIANTS DE STRUCTURE

Etant donné une forme pour les facteurs de structure, le tableau 1-2-a montre que les réflexions des classes g g g et u u g ont des valeurs indépendantes du choix du centre pris pour origine des coordonnées. Ce sont des semi-invariants de structure (*). Si hkl sont les indices d'une réflexion obtenus à partir de la maille primitive, les indices h'k'l' résultant d'une maille base centrée sont d'après la matrice de transformation :

$$h' = h + k$$
$$k' = h - k$$
$$l' = l$$

(*) En toute rigueur, "semi-invariants et invariants" désignent des combinaisons linéaires de phases. Dans un but de simplification, on identifiera souvent ces deux derniers termes avec les réflexions elles-mêmes.

Il en résulte que les semi-invariants ci-dessus sont les réflexions de la classe g g g issue de la maille conventionnelle base centrée. De plus, le tableau 1-2-b montre que les réflexions telles que $h'+k' = 4n$ sont des invariants. Les réflexions $(h'k'l')$ appartenant à la classe g g g sont donc de deux types :

$$h'+k' = 4n+2 \Rightarrow (h' \; k' \; l') \in S \quad \text{(Ensemble des semi-invariants)}$$
$$h'+k' = 4n \Rightarrow (h' \; k' \; l') \in I \quad \text{(Ensemble des invariants)}$$

$I \subset S$ et, quelle que soit la forme choisie pour les facteurs de structure, I et S ne sont pas modifiés. Par contre, les valeurs des éléments appartenant à S dépendent de la forme (Tableau 1-2-b).

La formule (1-2-b) peut s'écrire :

$$F'(hkl) = F(hkl)\, e^{-i2\pi(h\varepsilon_1 + k\varepsilon_2 + l\varepsilon_3)} \qquad (1\text{-}2\text{-}c)$$

En posant $(hkl) = H$, on a :

$$|F'(H)|\, e^{i\Phi'H} = |F(H)|\, e^{i\Phi H}\, e^{-i2\pi(h\varepsilon_1 + k\varepsilon_2 + l\varepsilon_3)}$$

$$\Phi'H = \Phi H - 2\pi\left[h\varepsilon_1 + k\varepsilon_2 + l\varepsilon_3\right]$$

Si H_i et A_i (avec $i \in [1,n]$) sont des ensembles respectivement de réflexions et de nombres entiers, on peut écrire :

$$\sum_{i=1}^{n} A_i \Phi'H_i - \sum_{i=1}^{n} A_i \Phi H_i - 2\pi\left[\varepsilon_1 \sum_{i=1}^{n} A_i h_i + \varepsilon_2 \sum_{i=1}^{n} A_i k_i + \varepsilon_3 \sum_{i=1}^{n} A_i l_i\right]$$

La combinaison linéaire $A_1 \Phi H_1 + \ldots + A_n \Phi H_n$ est un semi-invariant si :

$\sum_{i=1}^{n} A_i h_i = 2n+1$ (u)		$\sum_{i=1}^{n} A_i h_i = 2n$ (g)	
$\sum_{i=1}^{n} A_i k_i = 2n+1$ (u)	ou	$\sum_{i=1}^{n} A_i k_i = 2n$ (g)	(1-2-d)
$\sum_{i=1}^{n} A_i l_i = 2n$ (g)		$\sum_{i=1}^{n} A_i l_i = 2n$ (g)	

En particulier, on a vu que les réflexions (h k l) appartenant aux classes u u g et g g g sont des semi-invariants.

1-2-4 CHOIX DE L'ORIGINE

La considération des tableaux 1-2-a et 1-2-b montre que les huit classes de réflexions peuvent constituer quatre groupes.

Groupe I	g g g u u g	g g g
Groupe II	g u g u g g	u u g
Groupe III	u g u g u u	u u u
Groupe IV	g g u u u u	g g u

La méthode la plus simple consiste à choisir d'abord la forme des facteurs de structure. Quatre centres constituent donc les origines admissibles et les signes des réflexions du groupe I ne dépendent que de la structure seule (semi-invariants de structure). Il est facile de voir qu'il suffit de fixer arbitrairement les signes de deux réflexions appartenant à deux groupes différents du groupe I pour que tous les signes des réflexions soient déterminés de façon unique. L'origine des coordonnées est alors fixée sans ambiguïté.

L'origine peut, d'autre part, être choisie en fixant arbitrairement les signes de trois réflexions convenables et telles que si l'une des réflexions appartient au groupe I on ait pour celle-ci $h' + k' \neq 4n$. Dans ces conditions, la forme des facteurs de structure est déterminée et non plus fixée a priori comme dans le cas précédent. De plus, l'attribution d'un signe arbitraire à une réflexion du groupe I telle que $h' + k' = 4n + 2$ précise sans ambiguïté la forme des facteurs de structure.

1-3 CHOIX DE L'ORIGINE DANS LES GROUPES MONOCLINIQUES CENTROSYMETRIQUES DU TYPE P

La formule (1-2-b) du paragraphe précédent est valable pour tous les groupes centrosymétriques si les origines admissibles coïncident avec les centres de symétrie. Elle s'applique donc aux groupes monocliniques centrosymétriques du type P puisque les origines admissibles sont, par hypothèse, prises sur les centres.

1-3-1 CLASSES D'EQUIVALENCE

Il n'y a qu'une classe d'équivalence car les huit origines admissibles sont rapportées de la même manière aux éléments de symétrie.

0	0	0
$\frac{1}{2}$	0	0
0	$\frac{1}{2}$	0
0	0	$\frac{1}{2}$
0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1-3-a suivant un schéma analogue à celui du tableau 1-2-a dans le paragraphe précédent.

1-3-2 INVARIANTS DE STRUCTURE

L'existence d'une classe d'équivalence unique a pour conséquence la proposition suivante : les semi-invariants de structure se confondent avec les invariants. Le tableau 1-3-a montre que les réflexions de la classe g g g sont des invariants (*). Grâce à la formule (1-2-c), il

(*) Cet exemple particulièrement simple prouve combien est importante la notion d'origines admissibles; si on ne l'introduisait pas, tous les concepts développés jusqu'à maintenant n'auraient aucun sens.

g g g	u g g	g u g	g g u	u u g	u g u	g u u	u u u
0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
0 0 $\frac{1}{2}$	0 0 $\frac{1}{2}$	0 0 $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$ 0	0 0 $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$ 0	$\frac{1}{2}$ 0 0	0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$
0 $\frac{1}{2}$ 0	0 $\frac{1}{2}$ 0	$\frac{1}{2}$ 0 0	$\frac{1}{2}$ 0 0	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0	$\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$
$\frac{1}{2}$ 0 0	0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0
0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ 0 0	0 $\frac{1}{2}$ 0	0 0 $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$ 0	0 0 $\frac{1}{2}$	0 0 $\frac{1}{2}$	0 0 $\frac{1}{2}$
$\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$ 0
$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0	$\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ 0 0	$\frac{1}{2}$ 0 0	0 $\frac{1}{2}$ 0	$\frac{1}{2}$ 0 0
$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$

Pour chaque classe de réflexions, on a groupé dans une même case les centres donnant les mêmes valeurs des facteurs de structure.
(d'Après H. Hauptmann et J. Karle A.C.A. - Monograph - n°3 - 1953)

TABLEAU 1-3-a

est immédiat de démontrer d'autre part, que toute combinaison linéaire de phases $A_1 \Phi H_1 + \ldots + A_n \Phi H_n$ (avec $H_i = (h_i\ k_i\ l_i)$) telle que

$$\boxed{\begin{aligned} &\sum_{i=1}^{n} A_i h_i = 2n\ (g) \\ &\sum_{i=1}^{n} A_i k_i = 2n\ (g) \\ &\sum_{i=1}^{n} A_i l_i = 2n\ (g) \end{aligned}} \qquad (1\text{-}3\text{-}a)$$

est un invariant.

1-3-3 CHOIX DE L'ORIGINE

Les réflexions de la classe g g g ne dépendent que de la structure seule et par conséquent ne permettent pas de choisir l'origine des coordonnées.
L'attribution d'un signe arbitraire à deux réflexions appartenant à deux classes distinctes de g g g entraîne la possibilité de placer l'origine sur deux centres différents. L'indétermination n'est donc pas complètement levée. Il suffit alors de choisir arbitrairement le signe d'une troisième réflexion telle que la combinaison linéaire $\Phi H_1 + \Phi H_2 + \Phi H_3$ soit différente d'un invariant (*). Cette dernière condition sera réalisée si les sommes

$$\sum_{i=1}^{3} h_i$$

$$\sum_{i=1}^{3} k_i$$

$$\sum_{i=1}^{3} l_i$$

ne sont pas simultanément paires.

(*) En effet, s'il en était ainsi ΦH_3 serait déterminée de façon unique par ΦH_1 et ΦH_2 , choisies arbitrairement.

1-4 CHOIX DE L'ORIGINE DANS LES GROUPES ORTHORHOMBIQUES ENANTIOMORPHES DU TYPE P

1-4-1 RESULTATS PRELIMINAIRES

Le problème admet une solution simple si, et seulement si, l'origine des coordonnées est prise à mi-chemin entre trois paires d'axes hélicoïdaux non concourants. Les huit origines admissibles sont rapportées de la même manière aux éléments de symétrie et ne constituent donc qu'une seule classe d'équivalence.

0	0	0
$\frac{1}{2}$	0	0
0	$\frac{1}{2}$	0
0	0	$\frac{1}{2}$
0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0
$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$

Le facteur de structure est de la forme :

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^{N} f(j, hkl)\, e^{i2\pi (hx_j + ky_j + lz_j)} \qquad (1\text{-}4\text{-}a)$$

Si l'origine des coordonnées est déplacée et mise en un point défini par le vecteur (ε_1, ε_2, ε_3) on peut écrire :

$$F'(hkl) = \sum_{j=1}^{N} f(j,hkl)\, e^{i2\pi\left[h(x_j - \varepsilon_1) + k(y_j - \varepsilon_2) + l(z_j - \varepsilon_3)\right]} =$$

$$\left[\sum_{j=1}^{N} f(j,hkl)\, e^{i2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)}\right] e^{-i2\pi(h\varepsilon_1 + k\varepsilon_2 + l\varepsilon_3)}$$

$$F'(hkl) = F(hkl)\, e^{-i2\pi(h\varepsilon_1 + k\varepsilon_2 + l\varepsilon_3)} \qquad (1\text{-}4\text{-}b)$$

g g g	u u g	g u g	u g g	u g u	g u u	g g u	u u u
0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 0 0 0 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$	0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 0 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0	0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0	0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 0 0 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ 0 0 0 $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$

Pour chaque classe de réflexions, on a groupé dans une même case les origines qui donnent les mêmes valeurs des facteurs de structure.

TABLEAU 1-4-a

Par hypothèse, $\varepsilon_i = 0$ ou $\frac{1}{2}$ et la formule (1-4-b) prend alors la forme suivante :

$$F'(hkl) = F(hkl) \cos 2\pi (h\,\varepsilon_1 + k\,\varepsilon_2 + l\,\varepsilon_3) \qquad (1\text{-}4\text{-}c)$$

Le terme $\cos 2\pi (h\varepsilon_1 + k\varepsilon_2 + l\varepsilon_3)$ ne peut prendre que les valeurs ± 1 et par conséquent F'(hkl) ne diffère de F(hkl) que par un déphasage de 0 ou π. Les résultats sont consignés dans le tableau 1-4-a.

1-4-2 STRUCTURES ENANTIOMORPHES

Soit une structure cristalline dont le groupe spatial ne présente pas d'éléments de symétrie inverse. L'expression des facteurs de structure est donnée par la formule (1-4-a). Il existe une structure énantiomorphe de la première qui s'en déduit par une inversion par rapport à l'origine des coordonnées. Un changement de l'origine du référentiel défini par la matrice :

$$\begin{bmatrix} \bar{1} & 0 & 0 \\ 0 & \bar{1} & 0 \\ 0 & 0 & \bar{1} \end{bmatrix}$$

permet d'écrire l'expression des facteurs de structure associés à la structure énantiomorphe sous la forme :

$$F(hkl)_{\text{énantiomorphe}} = \sum_{j=1}^{N} f(j,hkl)\, e^{-i2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)} \qquad (1\text{-}4\text{-}d)$$

Deux structures énantiomorphes entre elles possèdent donc des facteurs de structure dont les phases ont des signes opposés.

1-4-3 INVARIANTS DE STRUCTURE

En posant (hkl) = H, on peut écrire :

$$|F'(H)|\, e^{i\phi'H} = |F(H)|\, e^{i\phi H}\, e^{-i2\pi(h\varepsilon_1 + k\varepsilon_2 + l\varepsilon_3)}$$

$$\phi'H = \phi H - 2\pi(h\varepsilon_1 + k\varepsilon_2 + l\varepsilon_3)$$

Soient n nombres entiers $A_1, \ldots, A_n$ et n réflexions $H_1, \ldots, H_n$, on a :

$$\sum_{i=1}^{n} A_i \Phi' H_i \cdot \sum_{i=1}^{n} A_i \Phi H_i - 2\pi \left[\varepsilon_1 \sum_{i=1}^{n} A_i h_i + \varepsilon_2 \sum_{i=1}^{n} A_i k_i + \varepsilon_3 \sum_{i=1}^{n} A_i l_i \right]$$

La combinaison linéaire $A_1 \Phi H_1 +, \ldots, + A_n \Phi H_n$ sera un invariant de structure si, et seulement si :

$$\sum_{i=1}^{n} A_i \quad _i = 2\,n\,(g)$$

$$\sum_{i=1}^{n} A_i k_i - 2\,n\,(g) \qquad (1\text{-}4\text{-}e)$$

$$\sum_{i=1}^{n} A_i l_i - 2\,n\,(g)$$

En particulier, les phases appartenant à la classe g g g sont des invariants.

1-4-4 CHOIX DE L'ORIGINE ET DE L'ENANTIOMORPHE

L'attribution d'un signe arbitraire à un invariant de structure différent de 0 ou π permet de choisir sans ambiguïté l'une des deux structures énantiomorphes (choix de l'énantiomorphe) car tous les autres invariants sont alors déterminés de façon unique. Le tableau 1-4-a permet d'autre part de choisir l'origine des coordonnées suivant un processus analogue à celui du paragraphe précédent : il suffit de fixer arbitrairement les signes de trois réflexions appartenant à trois classes différentes et telles que les sommes .

$$\sum_{i=1}^{3} h_i \;,\quad \sum_{i=1}^{3} k_i \;,\quad \sum_{i=1}^{3} l_i$$ ne soient pas simultanément paires.

Pratiquement, la valeur de la phase de l'invariant de structure doit être choisie voisine de $\pm \pi/2$. De plus, les réflexions permettant de préciser l'origine des coordonnées doivent être nécessairement prises dans les plans réciproques h0l, hk0 ou 0kl car les seules valeurs possibles

des phases sont 0, $\pi/2$, π, $3\pi/2$. (*).

1-5 REMARQUES

Ce chapitre a été volontairement limité à trois cas principaux, effectivement rencontrés au cours de la détermination des structures cristallines de barbituriques. Les autres groupes se traitent d'une manière rigoureusement identique en recherchant d'abord les classes d'équivalence, puis les semi-invariants et invariants de structure, et enfin, en déterminant le nombre de taches qui permet de fixer l'origine des coordonnées sans ambiguïté. Par exemple, les groupes centrosymétriques orthorhombiques du type P et le groupe $P\bar{1}$ aboutissent à des résultats identiques à ceux de leurs homologues monocliniques car il y a également huit origines admissibles et une seule classe d'équivalence. De même, les groupes centrosymétriques orthorhombiques du type C donnent des conclusions identiques à celles des groupes monocliniques à base centrée. On pourrait multiplier les exemples.

Il n'a pas été fait appel, dans cette étude, aux relations d'équivalence modulo R utilisées par H. Hauptman. Artifice mathématique établi en définitive a posteriori, à partir du résultat des calculs algébriques, elles ne permettent pas de comprendre clairement les phénomènes physiques qui intéressent les cristallographes. Par contre, elles ont un avantage indiscutable, celui de la concision.

(*) Un exemple emprunté à I. Karle et J. Karle (1964) est particulièrement significatif. L'origine est déterminée par les trois réflexions suivantes :

3,	0,	10	u g g
3,	3,	0	u u g
3,	0,	1	u g u

La réflexion 3, 8, 3 ayant été trouvée voisine de 0 ou π détermine, en fait, l'énantiomorphe car $\phi(3, 8, 3) + \phi(3, 0, 1) \simeq \pm \pi/2$.

CHAPITRE II

METHODES DIRECTES

Les travaux théoriques sur les méthodes directes sont innombrables. Le but de ce chapitre est de rappeler, sous une forme aussi concise que possible, les résultats fondamentaux.

Wilson (1949) utilisa le théorème de la limite centrale (Cramér, 1966) et obtint une distribution approchée pour les modules des facteurs de structure, dans le cas d'une maille contenant beaucoup d'atomes. En écrivant le facteur de structure sous la forme :

$$F(H) = \sum_{j=1}^{N} f(j,H)\, e^{i 2\pi \vec{S}.\vec{r}_j} \quad \text{avec } \vec{S} = h\vec{a}^* + k\vec{b}^* + l\vec{c}^* \text{ et } \vec{r}_j = x_j\vec{a} + y_j\vec{b} + z_j\vec{c},$$

il calcula $\langle |F|^2 \rangle$ pour différentes directions de $\vec{S}$ et trouva que, si $|\vec{S}|$ est grand, on a :

$$\langle |F|^2 \rangle = \sum_{j=1}^{N} f^2(j, H)$$

$$\langle |F| \rangle = 0,785 \text{ (structures non centrosymétriques)}$$

$$\langle |F| \rangle = 0,637 \text{ (structures centrosymétriques)}$$

Les calculs de Wilson ne permirent pas, par contre, d'établir la distribution de probabilité des phases des facteurs de structure.

2-1 FACTEUR DE STRUCTURE NORMALISE

(Hauptman, H., (1953 a) - Karle, J., (1956) - Bertaut, E.F., (1955))

Par définition, le facteur de structure normalisé est :

$$E(H) = \frac{F(H)}{\sqrt{\langle |F(H)|^2 \rangle}}$$

La difficulté est alors de trouver une distribution de probabilité aussi convenable que possible pour $|F(H)|$ (Hauptman, H., (1953 b) - Karle, J., (1953)).

On peut écrire :

$$F(H) = |F(H)| \; e^{i\phi H} = X + iY$$

$$X = \sum_{j=1}^{N/n} f(j,H) \; \xi(x_j, y_j, z_j, H)$$

$$Y = \sum_{j=1}^{N/n} f(j,H) \; \eta(x_j, y_j, z_j, H)$$

N est le nombre d'atomes dans la maille.

ξ et η sont des fonctions trigonométriques qui dépendent du groupe spatial. Si x_j, y_j, z_j sont uniformément et indépendamment distribués dans l'intervalle $[0, 1]$, la distribution de probabilité de $|F(H)|$ est donnée par :

$$P_R(x) = \frac{n \, x \, e^{-n x^2 / 2 m_2 \sigma_2}}{m_2 \; \sigma_2} \qquad (2\text{-}1\text{-}a)$$

où

$$m_2 = m_2^0 = m_0^2 \qquad (\forall \, hkl \; ; \; \forall \, m_2^0 \text{ et } m_0^2 \neq 0)$$

$$m_2^0 = \int_0^1 \int_0^1 \int_0^1 \xi^2 \, dx \, dy \, dz \neq 0$$

$$m_0^2 = \int_0^1 \int_0^1 \int_0^1 \eta^2 \, dx \, dy \, dz \neq 0$$

et

$$\sigma_2 = \sum_{j=1}^{N} f^2(j,H) = n \sum_{j=1}^{N/n} f^2(j,H)$$

On déduit de la formule (2-1-a) :

$$\langle |F(H)|^2 \rangle = 2 m_2 \sigma_2 / n$$

E(H) prend alors la forme simple suivante :

$$E(H) = \frac{F(H)}{\left[(m_2^0 + m_0^2) \sigma_2 / n \right]^{1/2}} \qquad (2\text{-}1\text{-}b)$$

La formule (2-1-b) est utilisée le plus souvent sous la forme :

$$|E(H)|^2 = \frac{|F(H)|^2}{\varepsilon \sum_{j=1}^{N} f^2(j, H)} \qquad (2\text{-}1\text{-}c)$$

où $\varepsilon = \frac{1}{1-q}$

En considérant uniquement la maille primitive, l'ensemble des réflexions (hkl) est divisé en plusieurs parties : $\{h\,k\,l\}$, $\{h\,0\,l\}$, $\{0\,k\,l\}$, $\{h\,k\,0\}$, $\{h\,0\,0\}$, $\{0\,k\,0\}$, $\{0\,0\,l\}$. Pour chacune d'entre elles, q est la fraction d'extinctions dues aux éléments de symétrie du groupe.
De plus, on a, d'après la formule (2-1-b) :

$$\langle |E(H)|^2 \rangle_r = 1$$

L'indice r signifie que les atomes de l'unité asymétrique sont distribués uniformément et indépendamment dans la maille (en d'autres termes, si $\forall\, i \quad m_i \in N$, la relation $m_1 x + m_2 y + m_3 z = m_4$, telle que $\exists\, m_i \neq 0$, n'est pas vraie). Pour une structure donnée, si les vecteurs H sont uniformément distribués dans l'espace réciproque, on a également (Weyl, H. 1915-16) :

$$\langle |E(H)|^2 \rangle_H = 1$$

Ce dernier résultat est fondamental car il permet une remise à l'échelle absolue des facteurs de structure normalisés ou non.
La distribution de probabilité de $|E(H)|$ qui se déduit immédiatement de celle de $|F(H)|$ (formule (2-1-a)) permet d'énoncer les résultats suivants :

$\langle x \rangle$	structures centrosymétriques	structures non centrosymétriques
$\langle \|E\| \rangle$	0,798	0,886
$\langle \|E\|^2 \rangle$	1,000	1,000
$\langle \|\|E\|^2 - 1\| \rangle$	0,968	0,736

$\|E\|$	structures centrosymétriques	structures non centrosymétriques
> 1	32 %	37 %
> 2	5 %	2 %
> 3	0,3 %	0,01 %

Des différences notables entre les valeurs théoriques et celles des cristaux réels peuvent être observées. Elles sont dues au fait que les cristaux réels n'ont pas leurs atomes placés au hasard dans la maille cristalline. Dans le même ordre d'idées, la présence d'atomes lourds peut provoquer des écarts importants.

2-2 DISTRIBUTIONS DE PROBABILITE DES PHASES DES FACTEURS DE STRUCTURE

(Cochran, W. (1955 a,b)- Hauptman, H. (1953-1954 -1956 - 1957 - 1969)- Karle, J. (1954-1964-1966)- Rollet, J.S. (1965)- Woolfson, M.M. (1954)).

Dans le cas d'une structure centrosymétrique et constituée d'atomes identiques, on peut écrire (Sayre, 1952-1953) :

$$\frac{1}{V} \sum_{K} F(K)\, F(H-K) = \frac{f^{*2}(H)}{f(H)}\, F(H)$$

V est le volume de la maille.

On a, de plus :

$$\sum_K F(K)\,F(H-K) = \sum_K F(K)\,F(K-H) = \sum_K F(K)\,F(K+H)$$

Si les facteurs de structure F(K) et F(H-K) sont grands, Sayre admet que le signe du produit F(K) F(H-K) est probablement égal à celui de F(H).

$$s(H) \approx s(K) \,.\, s(H-K)^{\star}$$

ou $$s(H) \,.\, s(K) \,.\, s(H-K) \approx +1 \qquad (2\text{-}2\text{-}a)$$

C'est la relation de Sayre.

Pour les structures non centrosymétriques, on obtient des relations comparables. Si les facteurs de structure sont grands, on peut écrire (Karle, 1966) :

$$F(H) \propto \langle F(K)\,F(H-K) \rangle_K^{\star}$$

et

$$\phi_H \approx \langle \phi_K + \phi_{H-K} \rangle_K^{\star} \qquad (2\text{-}2\text{-}b)$$

Les formules (2-2-a) et (2-2-b) sont purement qualitatives. Il est, par conséquent, nécessaire d'y associer des relations de probabilité.

2-2-1 STRUCTURES CENTROSYMETRIQUES

Appliquée aux facteurs de structure normalisés, la relation suggérée par Sayre est appelée Σ_2 par Karle et Hauptman et s'écrit :

$$(\Sigma_2) \qquad sE(H) \approx s \sum_K E(K)\,E(H-K) \qquad (2\text{-}2\text{-}c)$$

(*) Les signes $\propto$ et $\approx$ signifient respectivement "proportionnel à" et "probablement égal à ".

La probabilité pour que (2-2-c) soit vraie est donnée par :

$$P_+ (E(H)) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \text{th} \frac{\sigma_3}{\sigma_2^{3/2}} |E(H)| \sum_K E(K) E(H-K) \qquad (2\text{-}2\text{-}d)$$

$$\text{avec} \quad \sigma_n = \sum_{i=1}^{N} Z_i^n$$

Hauptman et Karle ont calculé, d'autre part, les formules dites Σ_1. Dans le cas du groupe spatial $P2_1/c$, on peut écrire :

$$(\Sigma_1) \qquad sE(2h, 0, 2l) \approx s \sum_k (-1)^{k+l} (E^2(hkl) - 1) \qquad (2\text{-}2\text{-}e)$$

Si $P_+(E(2H))$ représente la probabilité pour que $E(2H)$ ait un signe plus, on a approximativement :

$$P_+(E(2H)) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \text{th} \frac{\sigma_3}{2\sigma_2^{3/2}} |E(2H)| \sum_k (-1)^{k+i} (E^2(hkl) - 1) \qquad (2\text{-}2\text{-}f)$$

Dans le cas du groupe spatial $P\bar{1}$, Σ_1 prend la forme simple suivante :

$$sE(2H) \approx s(E^2(H) - 1) \qquad (2\text{-}2\text{-}g)$$

Les valeurs de $P_+(E(2H))$ sont alors données par :

$$P_+(E(2H)) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \text{th} \frac{\sigma_3}{2\sigma_2^{3/2}} |E(2H)| (E^2(H) - 1) \qquad (2\text{-}2\text{-}h)$$

Si quelques signes de facteurs de structure sont déjà connus, on peut enfin appliquer la relation Σ_3 que Hauptman et Karle ont calculée seulement dans le cas du groupe spatial $P\bar{1}$:

$$(\Sigma_3) \qquad sE(h_1 k_1 l_1) \approx s \Sigma E(h_2 k_2 l_2) \left[E^2 \left(\frac{h_1 + h_2}{2}, \frac{k_1 + k_2}{2}, \frac{l_1 + l_2}{2} \right) - 1 \right] \qquad (2\text{-}2\text{-}i)$$

La probabilité pour que $E(H_1)$ soit positif est alors :

$$P_+(E(H_1)) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \text{th} \frac{\sigma_4}{4\sigma_2^2} |E(H_1)| \Sigma E(H_2) \left[E^2 \left(\frac{H_1 + H_2}{2} \right) - 1 \right] \qquad (2\text{-}2\text{-}j)$$

Il existe quelques autres relations calculées par Hauptman et Karle. Elles sont infiniment moins utilisées que les précédentes. Beaucoup plus compliquées, elles nécessitent l'emploi d'ordinateurs très rapides:

2-2-2 STRUCTURES NON CENTROSYMETRIQUES

La détermination des phases pour les cristaux centrosymétriques revient, en fait, à choisir l'une des deux phases possibles, 0 ou π. Le cas des structures non centrosymétriques est plus complexe car les phases peuvent prendre, a priori, des valeurs quelconques : il est, par conséquent, nécessaire de calculer pour chaque phase sa variance.

La distribution de probabilité de ΦH, la somme $\Phi K + \Phi H-K$ étant fixee, est donnée par :

$$P_K(\Phi H) = \left[2\pi J_o(\delta)\right]^{-1} \exp\left[\delta \cos(\Phi H - \Phi K - \Phi H - K)\right] \qquad (2\text{-}2\text{-}k)$$

où J_o est une fonction de Bessel

et $\delta = \delta(H,K) = 2\,\sigma_3\,\sigma_2^{-3/2}\,|E(H)\,E(K)\,E(H-K)|$ (2-2-l)

$P_K(\Phi H)$ est maximum quand $\Phi H = \Phi K + \Phi H - K$.

Soient plusieurs sommes du type $\Phi K + \Phi H-K$, on obtient la distribution de probabilité approchée suivante :

$$P(\Phi H) = \prod_{K_r} P_K(\Phi H) = A \exp\left[\sum_{K_r} \delta(H,K) \cos(\Phi H - \Phi K - \Phi H-K)\right] \qquad (2\text{-}2\text{-}m)$$

où A est une constante de normalisation; l'indice r indique qu'il s'agit des valeurs $|E|$ les plus grandes.

En annulant la dérivée $\frac{dP(\Phi H)}{d\,\Phi H}$, on trouve aisément les conditions approchées pour lesquelles $P(\Phi H)$ est maximum :

$$\Phi H \approx \frac{\sum_{Kr} |E(K)E(H-K)|\ (\Phi K + \Phi H-K)}{\sum_{Kr} |E(K)\,E(H-K)|} \qquad (2\text{-}2\text{-}n)$$

$$\Phi H \approx \langle \Phi K + \Phi H-K \rangle_{K_r} \qquad (2\text{-}2\text{-}o)$$

La variance de ϕH pour un ensemble donné de $(\phi K + \phi H-K)$ a pour expression :

$$V = \langle (\phi H - \langle \phi H \rangle)^2 \rangle = \langle \phi H^2 \rangle - \langle \phi H \rangle^2 \qquad (2\text{-}2\text{-}p)$$

$$V = \left[2\pi J_o(\alpha) \right]^{-1} \int_{-\pi}^{\pi} x^2 \exp(\alpha \cos x)\, dx \qquad (2\text{-}2\text{-}q)$$

où

$$\alpha = \left\{ \left[\sum_{K_r} \delta(H,K) \cos(\phi K + \phi H-K) \right]^2 + \left[\sum_{K_r} \delta(H,K) \sin (\phi K + \phi H-K) \right]^2 \right\}^{1/2} \qquad (2\text{-}2\text{-}r)$$

avec

$$\begin{cases} \beta = tg^{-1} \dfrac{\sum_{K_r} |E(K)\,E(H-K)| \sin (\phi K + \phi H-K)}{\sum_{K_r} |E(K)\,E(H-K)| \cos (\phi K + \phi H-K)} \\ x = \phi H - \beta \end{cases}$$

$$V = \frac{\pi^2}{3} + \left[J_o(\alpha) \right]^{-1} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{I_{2n}(\alpha)}{n^2} + 4 \left[J_o(\alpha) \right]^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{I_{2n+1}(\alpha)}{(2n+1)^2} \qquad (2\text{-}2\text{-}s)$$

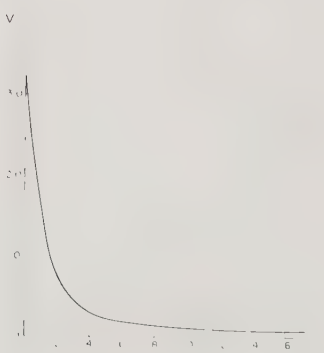


Figure 2-a : La variance (en radians ^{2}) est tracée en fonction de α (formule (2-2-r)).

Les relations (2-2-n) et (2-2-o) peuvent être utilisées pour calculer de nouvelles phases à partir de phases déjà connues. Le calcul de leur variance permet de décider si les phases obtenues sont acceptables ou non (pratiquement, si $V \leq 0,5$, la phase est acceptée). Les phases ainsi trouvées peuvent être ensuite affinées au moyen de la formule suivante :

$$\operatorname{tg} \Phi_H = \frac{\sum_K |E(K)\, E(H-K)| \sin (\Phi_K + \Phi_{H-K})}{\sum_K |E(K)\, E(H-K)| \cos (\Phi_K + \Phi_{H-K})} \qquad (2\text{-}2\text{-}t)$$

L'application de la formule (2-2-o) nécessite quelques précautions.

Supposons les phases rangées dans l'intervalle semi-ouvert à gauche $]-\pi , +\pi]$. Pour que les valeurs moyennes obtenues au moyen de la relation (2-2-o) aient un sens, il faut que chaque phase soit ramenée dans l'intervalle en ajoutant 0, -2π ou 2π. (Congruence modulo 2π).

2-3 ADDITION SYMBOLIQUE

Toutes les formules énoncées dans le paragraphe précédent permettent de calculer les phases des facteurs de structure si et seulement si un certain nombre d'entre elles sont déjà déterminées (détermination réelle ou symbolique). Le choix de l'origine des coordonnées fixe arbitrairement au plus trois phases. Les calculs portant sur les facteurs normalisés les plus grands, ce nombre est en général insuffisant pour en obtenir une quantité acceptable par itération. Il est donc nécessaire d'introduire, au départ, d'autres phases, soit sous forme réelle à partir d'invariants de structure par exemple (relations du type (2-2-e)), soit sous forme symbolique en attribuant à chaque phase une valeur a, b, c, d... Si les ensembles de corrélation* ne sont pas disjoints, des résultats d'égalité apparaîtront entre symboles et permettront ainsi de lever l'indétermination initiale des valeurs

---

(*) On appelle ensemble de corrélation un ensemble de réflexions qui ne dépendent que d'un nombre déterminé de symboles. L'ensemble des réflexions qui ne dépendent que de l'origine est noté [0] et est appelé aussi ensemble de corrélation. Par exemple, [a] est l'ensemble qui ne dépend que du symbole a . On a de même : [b] , [ab] etc...

symboliques. Pratiquement, la détermination des valeurs des symboles est plus compliquée car il existe souvent plusieurs séquences possibles.

Une variante de cette méthode consiste à fixer a priori le nombre de symboles et à essayer systématiquement toutes les séquences possibles. Le procédé devient vite inextricable lorsque le nombre des symboles croît. Ainsi, pour une structure centrosymétrique qui serait déterminée au moyen de trois symboles, les combinaisons de signes possibles sont déjà au nombre de huit.

a	b	c
+	+	+
+	+	-
+	-	+
+	-	-
-	-	-
-	-	+
-	+	-
-	+	+

Appliquée à une structure non centrosymétrique, une telle technique est encore plus complexe. Généralement on attribue à chaque symbole les quatre valeurs $\pi/4$, $3\pi/4$, $5\pi/4$, $7\pi/4$; les phases sont ensuite affinées au moyen de la relation (2-2-t).

CHAPITRE III

ANALYSE DE LA FONCTION DE PATTERSON
(Exemple du Cyclobarbital)

Le cycle barbiturique est un hétéro cycle constitué de la manière suivante :

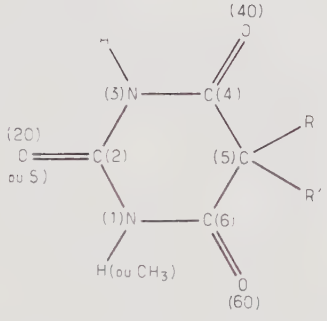


Figure 3-a : Barbiturique disubstitué en 5

Les substituants R et R' sont de nature très variée. Il est donc naturel de commencer l'étude des dérivés de l'acide barbiturique par l'analyse de la fonction de Patterson de l'hétérocycle. Nous traiterons brièvement ce problème sur un exemple : celui du Cyclobarbital.

Etant donné le mode d'hybridation des différents atomes, on peut penser que si, le cycle barbiturique n'est pas parfaitement plan, sa planéité est suffisante pour que les maxima de la fonction de Patterson

soient approximativement distribués dans un plan. De plus, les longueurs des liaisons C-N, C-C et C-O n'étant pas très différentes, les maxima seront bien marqués. On observe expérimentalement qu'ils sont distribués suivant deux hexagones à peu près réguliers et décalés de trente degrés (Fig. 3-b). Les maxima correspondant aux distances "cycle à cycle" sont mis en évidence en s'aidant des considérations sur les longueurs des liaisons intermoléculaires. Ainsi, dans le cas du Cyclobarbital (monoclinique, groupe spatial C 2/c), l'hétérocycle étant presque perpendiculaire à l'axe b du cristal, la figure 3-b montre que les distances AB et CD sont compatibles avec l'existence de deux liaisons hydrogène de type N-H...O. Par conséquent, la distance OP est susceptible d'être une distance "cycle à cycle", les deux cycles étant liés par un axe binaire. (La distance O Q concerne évidemment deux cycles liés par un centre de symétrie).

Figure 3-b : Projection de la distribution de Patterson du Cyclobarbital suivant [010] .

O est l'origine de la distribution.
P et Q sont des maxima correspondant à des distances "cycle à cycle".

BIBLIOGRAPHIE

BERTAUT, E.F. (1955)	Acta Cryst. 8,537.
COCHRAN, W. et WOOLFSON, M.M. (1955)	Acta Cryst. 8,1.
COCHRAN, W. (1955)	Acta Cryst. 8,473.
CRAMÉR, H. (1966)	Mathematical Methods of Statistics Princeton University Press.
HAUPTMAN, H. et KARLE, J. (1953)	Solution of the Phase Problem I. The Centrosymmetric crystal. A.C.A. Monograph n°3. Wilmington : The Letter Shop.
HAUPTMAN, H. et KARLE, J. (1953)	Acta Cryst. 6,136.
HAUPTMAN, H. et KARLE, J. (1954)	Acta Cryst. 7,369.
HAUPTMAN, H. et KARLE, J. (1956)	Acta Cryst. 9,45.
HAUPTMAN, H. et KARLE, J. (1957)	Acta Cryst. 10,267.
HAUPTMAN, H. et KARLE, J. (1959)	Acta Cryst. 12,93.
HAUPTMAN, H. (1966)	Acta Cryst. 20,816.
HAUPTMAN, H. (1966)	Acta Cryst. 21,639.
HAUPTMAN, H., FISHER, J., HANCOCK, H. et NORTON, D.A. (1969)	Acta Cryst. B.25,811.
KARLE, J. et HAUPTMAN, H. (1953)	Acta Cryst. 6,131.
KARLE, J. et HAUPTMAN, H. (1954)	Acta Cryst. 7,375.
KARLE, J. et HAUPTMAN, H. (1956)	Acta Cryst. 9,635.
KARLE, J. et HAUPTMAN, H. (1961)	Acta Cryst. 14,217.
KARLE, J. et KARLE, I.L. (1964)	Acta Cryst. 17,835.
KARLE, J. (1964)	In advances in Structure Research by Diffraction Methods. Vol. I R. BRILL, ed. New-York : Interscience Publishers.

KARLE, J. et KARLE, I.L. (1966)	Acta Cryst. 21,849.
LONSDALE, K. et GRENVILLE-WELLS, H.J. (1954)	Acta Cryst. 7,490.
OKAYA, Y. et NITTA, I. (1952)	Acta Cryst. 5,564.
ROLLETT, J.S. (1965)	Computing Methods in Crystallography. Pergamon Press (New-York).
SAYRE, D. (1952)	Acta Cryst. 5,60.
SAYRE, D. (1953)	Acta Cryst. 6,430.
WEYL, H. (1915-1916)	Math. Ann. 77,313.
WILSON, A.J.C. (1949)	Acta Cryst. 2, 318.
WOOLFSON, M.M. (1954)	Acta Cryst. 7,61.
WOOLFSON, M.M. (1954)	Acta Cryst. 7,65.
WOOLFSON, M.M. (1961)	Direct Methods in Crystallography. Oxford at the Clarendon Press.

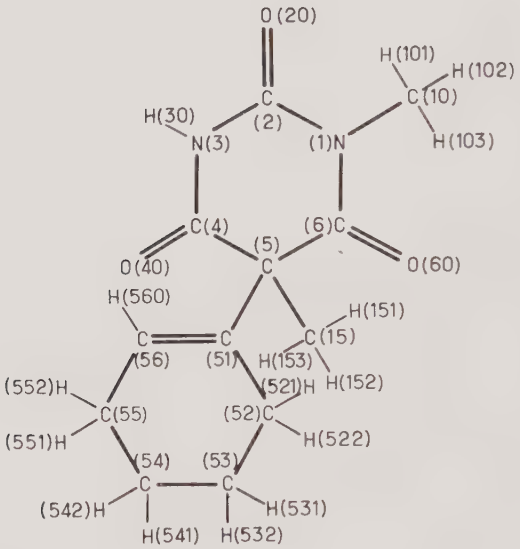
DEUXIEME PARTIE

DESCRIPTION DES STRUCTURES CRISTALLINES

I - L'ACIDE DIMETHYL-1,5 (1-CYCLOHEXEN -1-YL)-5 BARBITURIQUE

(Hexobarbital)

1-1 FORMULE DEVELOPPEE



1-2 ORIGINE

Nous avons utilisé le produit pur du laboratoire Vaillant-Defresne.

1-3 CRISTALLISATION

L'évaporation lente d'une solution d'alcool éthylique absolu a permis d'obtenir de longues baguettes cristallines parfaitement limpides.

1-4 TECHNIQUE DE MESURE

Les baguettes cristallines ont été taillées de manière à obtenir un cristal de forme approximativement carrée et de dimension moyenne égale à 0,2 mm . Les mesures ont été effectuées sur diffractomètre automatique Siemens. Le cristal étant petit, aucune correction d'absorption n'a été faite.

1-5 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

- Système monoclinique - groupe spatial $P2_1/c$
- Paramètres de la maille (*)

a = 11,0022 Å	σ = 0,0006 Å	
b = 6,6386	" = 0,0002	à T = 25°C
c = 16,7799	" = 0,0008	
β = 108,167°	" = 0,005	

- Volume de la maille : 1164 $Å^3$
- Nombre de molécules par maille : 4
- Densité calculée : $1,34_4$
- Densité mesurée(**) : $1,34_5$
- Nombre de réflexions observées avec la radiation λ Cu Kα : 1684
- Facteur de reliabilité final : R = 0,043
- Coefficient de compacité de la structure : K = 0,70

(*) Les paramètres ayant été obtenus par une méthode d'affinement par moindre carrés, σ désigne l'écart quadratique moyen.

(**) La mesure a été effectuée par flottation dans un mélange bromoforme-benzène.

	x	y	z	Bi(Å^2)	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
N(1)	5207 (2)	3685 (3)	3874 (1)	2,6	60 (2)	146 (6)	27 (1)	8 (4)	24 (2)	17 (6)
C(2)	5105 (3)	5749 (4)	3980 (2)	2,8	69 (3)	169 (7)	28 (1)	-10 (5)	41 (3)	-24 (7)
O(20)	5849 (2)	6665 (3)	4546 (1)	3,9	95 (2)	253 (7)	35 (1)	-62 (4)	28 (2)	-82 (6)
N(3)	4135 (2)	6709 (3)	3378 (1)	2,8	78 (2)	96 (6)	36 (1)	- 3 (4)	38 (2)	-15 (6)
C(4)	3209 (2)	5827 (4)	2728 (2)	2,4	63 (2)	131 (7)	30 (1)	9 (4)	44 (3)	13 (6)
O(40)	2512 (2)	6845 (3)	2171 (1)	3,6	91 (2)	181 (6)	37 (1)	55 (4)	33 (2)	56 (6)
C(5)	3073 (2)	3572 (4)	2790 (2)	2,3	54 (2)	115 (7)	26 (1)	- 5 (4)	28 (2)	- 6 (6)
C(6)	4361 (2)	2600 (4)	3246 (2)	2,3	59 (2)	119 (7)	32 (1)	18 (4)	48 (3)	- 6 (6)
O(60)	4611 (2)	0879 (3)	3098 (1)	3,3	75 (2)	103 (5)	55 (1)	- 4 (4)	57 (2)	15 (5)
C(51)	2176 (2)	3133 (4)	3322 (2)	2,3	51 (2)	139 (7)	24 (1)	- 1 (4)	23 (2)	-17 (6)
C(52)	2156 (3)	0991 (4)	3614 (2)	3,2	83 (2)	136 (7)	46 (1)	18 (5)	64 (3)	2 (7)
C(53)	0975 (3)	0541 (5)	3873 (2)	4,4	107 (4)	185 (9)	63 (2)	30 (6)	96 (4)	-32 (9)
C(54)	0745 (3)	2172 (6)	4432 (2)	4,3	121 (4)	279 (11)	51 (2)	30 (7)	104 (4)	- 2 (11)
C(55)	0516 (3)	4162 (5)	3975 (2)	4,2	104 (4)	220 (9)	58 (2)	0 (6)	102 (4)	28 (9)
C(56)	1434 (3)	4534 (5)	3488 (2)	3,1	79 (3)	162 (8)	40 (1)	7 (5)	59 (3)	23 (7)
C(10)	6344 (3)	2657 (6)	4433 (2)	3,9	78 (3)	302 (11)	34 (1)	30 (6)	13 (3)	100 (10)
C(15)	2528 (3)	2675 (5)	1906 (2)	3,3	84 (3)	199 (8)	28 (1)	-38 (5)	33 (3)	-22 (8)
H(521)	299 (3)	080 (6)	411 (2)	3,2						
H(522)	219 (3)	009 (5)	318 (2)	2,0						
H(531)	113 (4)	- 079 (6)	418 (2)	4,0						
H(532)	009 (4)	046 (6)	329 (2)	4,7						
H(541)	159 (4)	232 (6)	496 (2)	5,1						
H(542)	- 005 (4)	190 (6)	463 (2)	3,9						
H(551)	058 (3)	529 (6)	439 (2)	3,8						
H(552)	- 042 (4)	414 (6)	355 (2)	4,5						
H(560)	144 (3)	590 (5)	327 (2)	1,6						
H(30)	419 (3)	801 (5)	338 (2)	1,4						
H(101)	610 (4)	148 (7)	461 (3)	5,6						
H(102)	706 (4)	256 (7)	418 (3)	5,7						
H(103)	666 (4)	328 (7)	497 (3)	5,7						
H(151)	247 (3)	127 (5)	190 (2)	2,3						
H(152)	307 (3)	305 (5)	155 (2)	2,1						
H(153)	164 (3)	319 (5)	162 (2)	2,2						

I-6 Positions atomiques et paramètres d'agitation thermique (★)

(★) Les coordonnées, les coefficients d'agitation thermique et les écarts-type sont donnés x 10^4, sauf pour les atomes d'hydrogène (x 10^3).

Projections de la structure

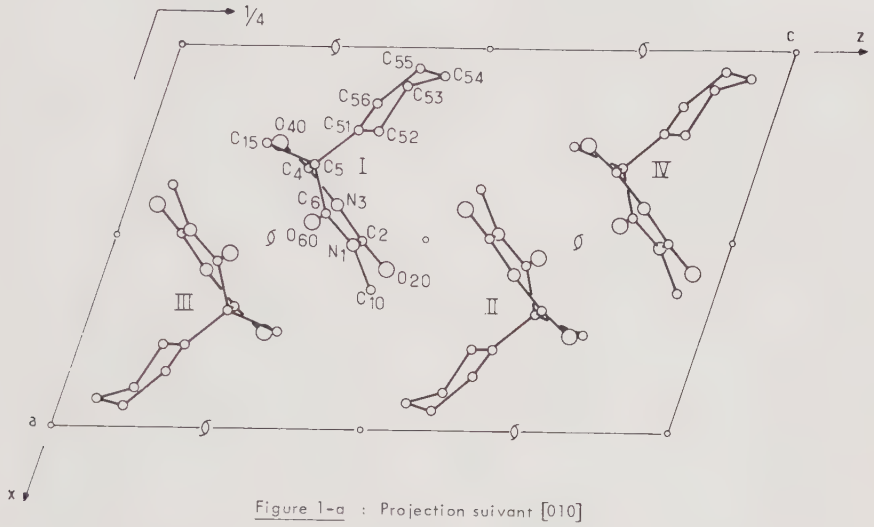


Figure 1-a : Projection suivant [010]

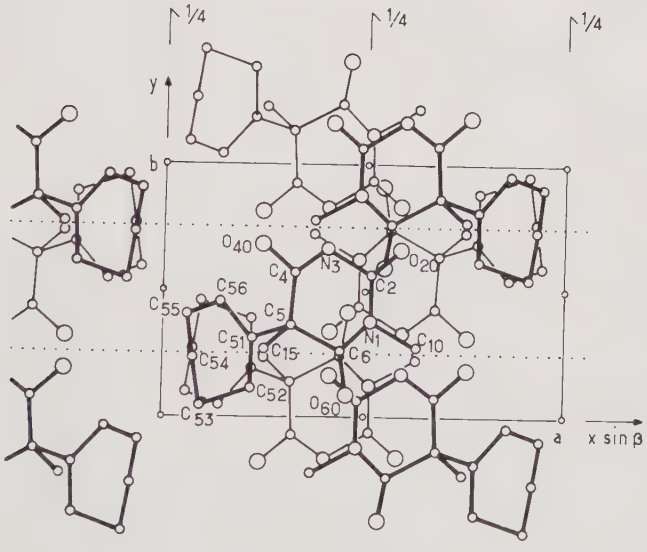


Figure 1-b : Projection suivant [001]

1-7 STEREOCHIMIE DE LA MOLECULE

1-7-1 DISTANCES ET ANGLES INTERATOMIQUES (*)

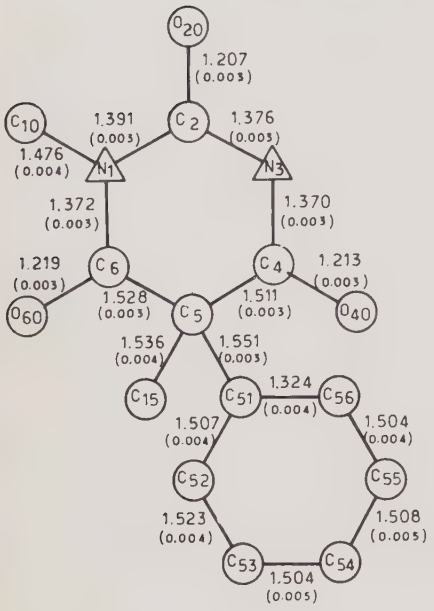


Figure 1-c : Distances interatomiques

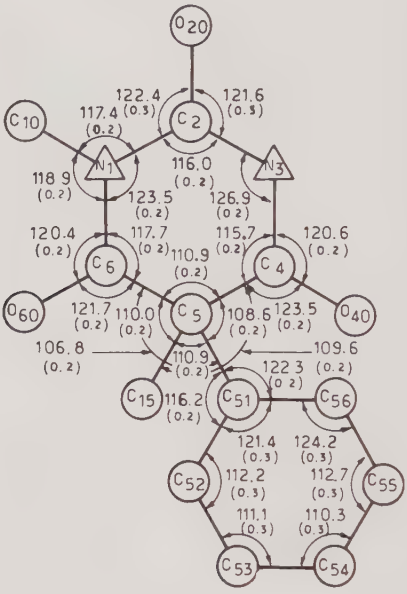


Figure 1-d : Angles interatomiques

N(3) - H(30)	=	0,86 Å	
C(56) - H(560)	=	0,98	
C(55) - H(551)	=	1,01	
C(55) - H(552)	=	1,05	
C(54) - H(541)	=	1,06	
C(54) - H(542)	=	1,05	
C(53) - H(531)	=	1,01	
C(53) - H(532)	=	1,14	
C(52) - H(521)	=	1,04	
C(52) - H(522)	=	0,95	
C(15) - H(151)	=	0,94	
C(15) - H(152)	=	0,99	
C(15) - H(153)	=	1,00	
C(10) - H(101)	=	0,91	
C(10) - H(102)	=	1,00	
C(10) - H(103)	=	0,95	

C(2)-N(3)-H(30)	=	115,1°
C(4)-N(3)-H(30)	=	117,5
C(51)-C(56)-H(560)	=	119,8
C(55)-C(56)-H(560)	=	115,9
C(56)-C(55)-H(551)	=	109,8
C(56)-C(55)-H(552)	=	108,8
C(54)-C(55)-H(551)	=	109,5
C(54)-C(55)-H(552)	=	107,8
H(551)-C(55)-H(552)	=	108,0
C(55)-C(54)-H(541)	=	107,6
C(55)-C(54)-H(542)	=	106,8
C(53)-C(54)-H(541)	=	108,3
C(53)-C(54)-H(542)	=	113,2
H(541)-C(54)-H(542)	=	110,4
C(52)-C(53)-H(531)	=	107,4
C(52)-C(53)-H(532)	=	109,8

C(54)-C(53)-H(531)	=	109,9°
C(54)-C(53)-H(532)	=	107,7
H(531)-C(53)-H(532)	=	110,9
C(51)-C(52)-H(521)	=	106,2
C(51)-C(52)-H(522)	=	109,6
C(53)-C(52)-H(521)	=	111,3
C(53)-C(52)-H(522)	=	109,4
H(521)-C(52)-H(522)	=	108,0
C(5)-C(15)-H(151)	=	113,2
C(5)-C(15)-H(152)	=	110,6
C(5)-C(15)-H(153)	=	111,0
H(151)-C(15)-H(152)	=	108,0
H(151)-C(15)-H(153)	=	106,2
H(152)-C(15)-H(153)	=	107,5
N(1)-C(10)-H(101)	=	109,1
N(1)-C(10)-H(102)	=	112,4
N(1)-C(10)-H(103)	=	113,0
H(101)-C(10)-H(102)	=	116,2
H(101)-C(10)-H(103)	=	101,8
H(102)-C(10)-H(103)	=	108,6

(*) Les chiffres entre parenthèses sont les écarts-type sur les distances et les angles interatomiques.

1-7-2 LE CYCLE BARBITURIQUE

Symétrie (*)

L'application du test de Student à des couples de liaisons et d'angles apparemment symétriques aboutit à deux résultats fondamentaux:

- les longueurs des liaisons du noyau barbiturique ne présentent pas de dissymétrie marquée ($|t| \leq 3,2$) ;
- les angles de valence ne sont, pour la plupart, pas très symétriques ($|t| \leq 9,5$).

A - B	A' - B'	|t|
N(1)-C(2)	C(2)-N(3)	2,9
N(3)-C(4)	C(6)-N(1)	0 4
C(4)-C(5)	C(5)-C(6)	3,2
C(2)-O(20)	C(4)-O(40)	1,2
C(2)-O(20)	C(6)-O(60)	2,4
C(4)-O(40)	C(6)-O(60)	1,2

A - B - C	A'-B'-C'	|t|
C(2)-N(3)-C(4)	C(6)-N(1)-C(2)	9,5
N(1)-C(2)-O(20)	N(3)-C(2) O(20)	2,2
N(1)-C(6)-C(5)	N(3)-C(4)-C(5)	6,1
N(1)-C(6)-O(60)	N(3)-C(4)-O(40)	0,3
C(5)-C(6)-O(60)	C(5)-C(4)-O(40)	5,3

Planéité

L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes N(1), C(2), N(3), C(4) et C(6) s'écrit :

$$0,8034\,x + 0,1460\,y - 0,5771\,z + 0,2439 = 0$$

(*) Le mot "symétrie" doit être pris au sens large; il s'agit, en effet, de la symétrie des longueurs et des angles de liaison.

Les écarts des atomes à ce plan sont les suivants :

N(1)	0,01 Å	C(4)	-0,01 Å
C(2)	-0,02	O(40)	0,22
O(20)	-0,03	C(5)	-0,43
N(3)	0,02	C(6)	-0,00
		O(60)	0,25

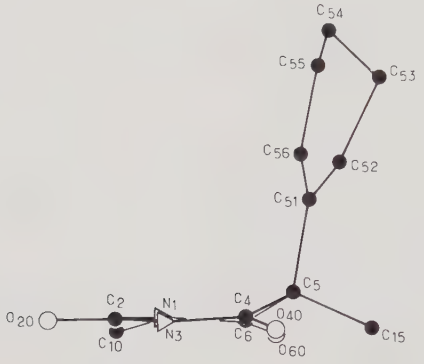


Figure 1-e : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par les atomes C(2) et C(5)

L'application du test en X^2 (ou test de Pearson) au cycle barbiturique a montré que ce dernier n'était pas plan : le carbone C(5) est en effet hybridé sp_3. L'angle dièdre entre le plan des atomes C(4), C(5), C(6) et le plan moyen du cycle est égal à 29,5°.

1-7-3 LE CYCLE HEXENYLE

Distances et angles interatomiques

Le cycle hexényle est caractérisé par la présence d'une double liaison entre les atomes C(51) et C(56). Les longueurs des liaisons entre atomes de carbone hybridés sp_3 ne présentent pas de différences significatives. Seuls les angles C(55)-C(56)-C(51) et C(52)-C(51)-C(56) semblent différents ($|t| = 7,3$).

A - B	A' - B'	|t|
C(51)-C(52)	C(55)-C(56)	0,5
C(52)-C(53)	C(53)-C(54)	2,6
C(53)-C(54)	C(54)-C(55)	0,5
C(52)-C(53)	C(54)-C(55)	2,1

A - B - C	A' - B'- C'	|t|
C(55)-C(56)-C(51)	C(52)-C(51)-C(56)	7,3
C(54)-C(55)-C(56)	C(51)-C(52)-C(53)	0,7
C(52)-C(53)-C(54)	C(53)-C(54)-C(55)	2,1

Planéité

L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes C(51), C(52), C(55) et C(56) s'écrit :

$$0,4804\,x + 0,2210\,y + 0,8487\,z - 5,2678 = 0$$

Les écarts des atomes à ce plan sont les suivants :

C(51)	0,000 Å	C(55)	0,000 Å	C(53)	-0,405 Å
C(52)	-0,000	C(56)	-0,000	C(54)	0,326
				C(5)	-0,046

Figure I-f : Projection du cycle hexényle sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle et passant par :

a - les atomes C(52) et C(55)
b - le milieu des liaisons C(51)-C(56) et C(53)-C(54)

Les atomes C(51), C(52), C(55) et C(56) sont dans un même plan (hybridation sp_2 des atomes de carbone C(51) et C(56)); seul, le carbone C(5) s'en écarte légèrement. Les atomes C(53) et C(54) se distribuent de part et d'autre de ce plan, sensiblement à égale distance.

- Orientation

Le plan moyen du cycle hexényle n'est pas perpendiculaire au "plan de symétrie" du noyau barbiturique (Figures 1-g et 1-h). Une rotation d'environ 10° par rapport à cette position symétrique a pour effet de placer les deux hydrogènes H(521) et H(522) pratiquement à la même distance de l'oxygène O(60) (Figure 1-h) :

H(521) - O(60) = 2,82 Å
C(52) - O(60) = 3,08
H(522) - O(60) = 2,76

Par contre, la distance H(560)-O(40) (2,68 Å) est presque équivalente à un contact.

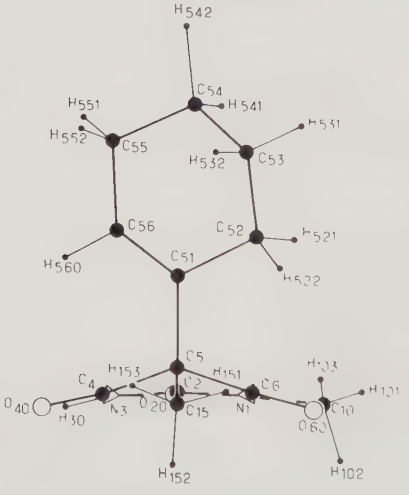


Figure 1-g : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par les atomes N(1) et N(3)

1-7-4 LE GROUPEMENT METHYLE C(15)

La longueur de la liaison C(5)-C(15) égale à 1,54 Å est normale pour des atomes de carbone à caractère sp_3.

L'orientation du groupe méthyle C(15) respecte presque absolument le"plan de symétrie"du cycle barbiturique (plan moyen H(152), C(15), C(5), C(51)) de sorte que les atomes H(151) et H(153) sont pratiquement à la même distance de C(51) (Figure 1-g):

C(51)-H(151) = 2,78 Å C(51)-H(153) = 2,73 Å C(51)-C(15) = 2,54 Å

De plus, les atomes H(151) et H(153) sont pratiquement à la même distance respectivement de O(60) et O(40) :

O(60)-H(151) = 2,59 Å O(40)-H(153) = 2,67 Å

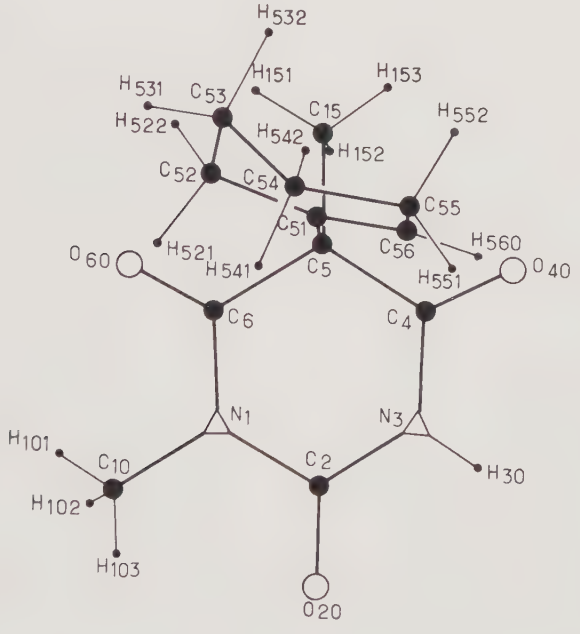


Figure 1-h : Projection de la molécule sur le plan moyen du cycle barbiturique

1-7-5 LE GROUPEMENT METHYLE C (10)

La distance N(1)-C(10) (1,476 Å) est conforme à la valeur expérimentale généralement admise (1,47 Å).

L'orientation du groupe méthyle C(10) est telle que l'un des plans de symétrie du tétraèdre est pratiquement perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique (Figure 1-h); par suite les atomes H(101) et H(103) sont assez sensiblement à la même distance des oxygènes voisins :

O(60) - H(101) = 2,59 Å O(20) - H(103) = 2,44 Å

cependant que l'hydrogène H(102) ne l'est que grossièrement :

O(60) - H(102) = 2,96 Å O(20) - H(102) = 3,17 Å

1-8 INTERACTIONS MOLECULAIRES

1-8-1 LES DISTANCES LES PLUS COURTES

O(60,I)-H(30,I-b)	= 2,05 Å	H(101,I)-C(52,II-b)	= 3,42 Å
O(60,I)-N(3,I-b)	= 2,88	H(103,I)-C(56,II)	= 3,13
O(20,I)-C(2,II)	= 3,38	H(103,I)-H(560,II)	= 3,08
O(20,I)-C(10,II)	= 3,40	H(102,I)-O(40,III-b)	= 2,50
O(20,I)-H(101,II)	= 3,16	C(10,I)-O(40,III-b)	= 3,35
O(20,I)-H(103,II)	= 3,11	H(102,I)-C(4,III-b)	= 3,33
O(20,I)-H(521,II)	= 2,78	H(152,I)-O(60,III)	= 3,07
O(20,I)-H(541,II)	= 2,76	H(152,I)-C(2,III-b)	= 2,88
O(20,I)-C(15,III)	= 3,50	C(15,I)-C(2,III-b)	= 3,61
O(20,I)-H(152,III)	= 2,65	H(152,I)-O(20,III-b)	= 2,65
O(40,I)-H(522,I+b)	= 2,83	C(15,I)-O(20,III-b)	= 3,50
O(40,I)-H(102,III)	= 2,50	H(152,I)-H(541,IV-c)	= 2,67
O(40,I)-C(10,III)	= 3,35	C(15,I)-H(541,IV-c)	= 3,10
O(40,I)-H(532,III-a)	= 2,88	H(153,I)-C(53,III-a)	= 3,15
O(40,I)-C(53,III-a)	= 3,79	H(153,I)-H(532,III-a)	= 2,48
O(40,I)-H(552,III-a)	= 2,71	H(151,I)-H(552,III-a-b)	= 2,56
O(40,I)-C(55,III-a)	= 3,63	C(15,I)-H(552,III-a-b)	= 3,21
C(10,I)-O(20,II)	= 3,40	H(551,I)-H(542,II-a)	= 2,67
H(101,I)-O(20,II)	= 3,16	H(531,I)-H(542,II-a-b)	= 2,72
H(103,I)-O(20,II)	= 3,11	H(531,I)-H(551,I-b)	= 2,72
C(10,I)-C(2,II)	= 3,66	H(532,I)-H(560,III-a-b)	= 2,66
H(101,I)-C(2,II)	= 3,56	H(532,I)-C(56,III-a-b)	= 3,00
H(103,I)-C(2,II)	= 3,07	C(56,I)-H(532,III-a)	= 3,00
H(101,I)-H(521,II-b)	= 2,56	H(560,I)-H(532,III-a)	= 2,66

1-8-2 LES LIAISONS HYDROGENE

Des liaisons hydrogène de type N-H...O (2,88 Å) assurent la cohésion cristalline dans la direction [010] et seul l'oxygène O(60) y participe :

O(60,1)-H(30,1-b) = 2,05 Å
O(60,1)-N(3,1-b) = 2,88

L'angle N(3,1-b)-H(30,1-b)-O(60,1) de 161°, est normal pour une liaison hydrogène N-H...O. L'angle C(6,1)-O(60,1)-H(30,1-b), égal à 137°, semble indiquer que l'oxygène O(60) tend vers une hybridation de type sp_2.

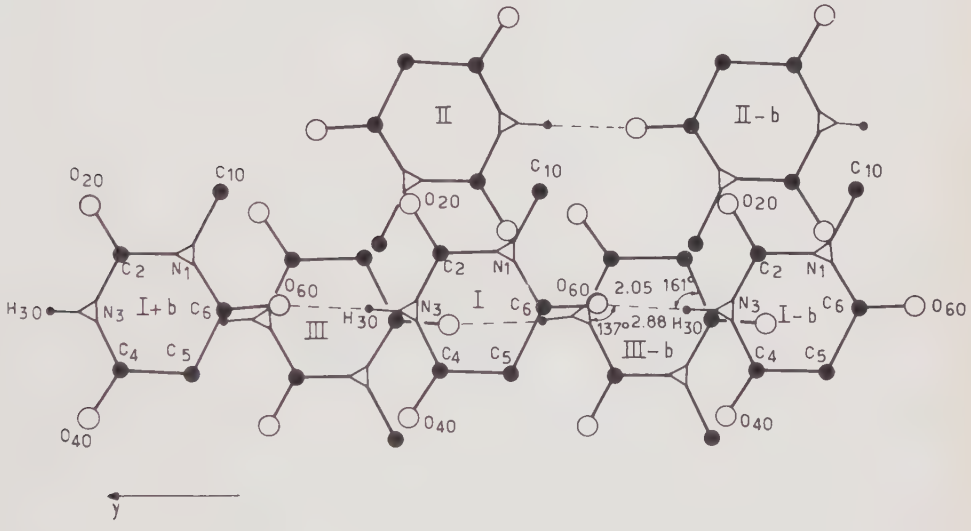


Figure 1-i : Projection des cycles barbituriques sur le plan moyen du cycle barbiturique de la molécule (I)

1-8-3 LES CONTACTS DE VAN DER WAALS

Environnement de l'oxygène O(60)

L'oxygène O(60) participant à la liaison hydrogène de type N-H...O entre également en contact avec le carbone C(4,III-b). En effet, la distance O(60,I)-C(4,III-b) est égale à 3,12 Å.

Ce contact s'effectue dans une direction voisine :

- de la normale au cycle de la molécule (III-b) passant par le carbone C(4)
- de la normale au cycle de la molécule (I) passant par l'oxygène O(60).

La considération des angles de la figure 1-j montre que la liaison est assurée probablement par l'intermédiaire des orbitales π de l'oxygène O(60,I) et du carbone C(4,III-b).

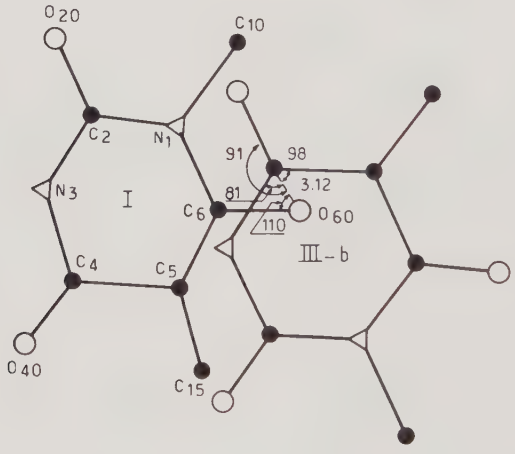


Figure 1-j : Projection des cycles barbituriques des molécules(I)et(III-b) sur le plan moyen du cycle de la molécule (I)

Environnement de l'oxygène O(20)

L'oxygène O(20) présente des contacts de faible énergie avec les groupements méthylènes des carbones C(52) et C(54) de la molécule (II) :

O(20,I)-H(521,II) = 2,78 Å
O(20,I)-H(541,II) = 2,76

Il est en contact un peu plus étroit avec un atome d'hydrogène du méthyle fixé sur C(5) :

O(20,I)-H(152,III) = 2,65 Å

et, bien qu'éloigné, il se trouve à égale distance de deux des hydrogènes du méthyle fixé sur N(1) :

O(20,I)-H(101,II) = 3,16 Å
O(20,I)-H(103,II) = 3,11

Les trois"liaisons" : 2,65 Å , 3,11 Å, 3,16 Å sont presque dans un plan perpendiculaire à la liaison C(2)-O(20).

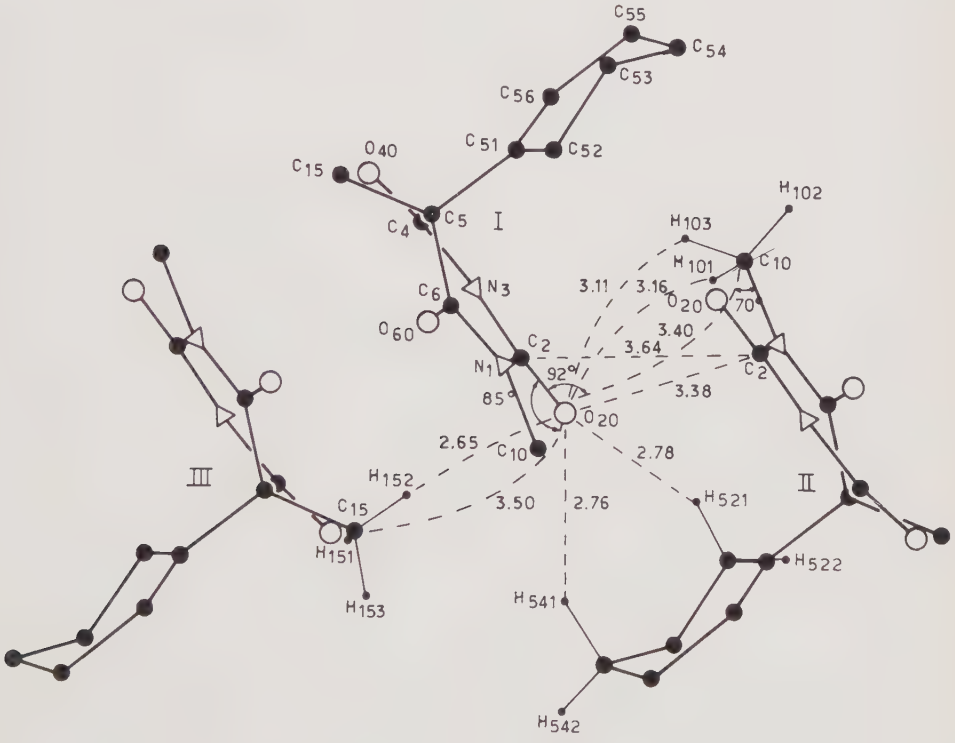


Figure 1-k : Projection des molécules (I), (II) et (III) suivant [010]

Environnement de l'oxygène O(40)

Il paraît être lié au méthyle fixé sur N(1) par l'intermédiaire de l'un de ses hydrogènes :

$$O(40,I)-H(102,III) = 2,50 \text{ Å}$$

De plus, il se place presque à la même distance des deux hydrogènes de la chaîne méthylénique des cycles hexényles :

$$O(40,I)-H(552,III-a) = 2,71 \text{ Å}$$
$$O(40,I)-H(522,I+b) = 2,83$$

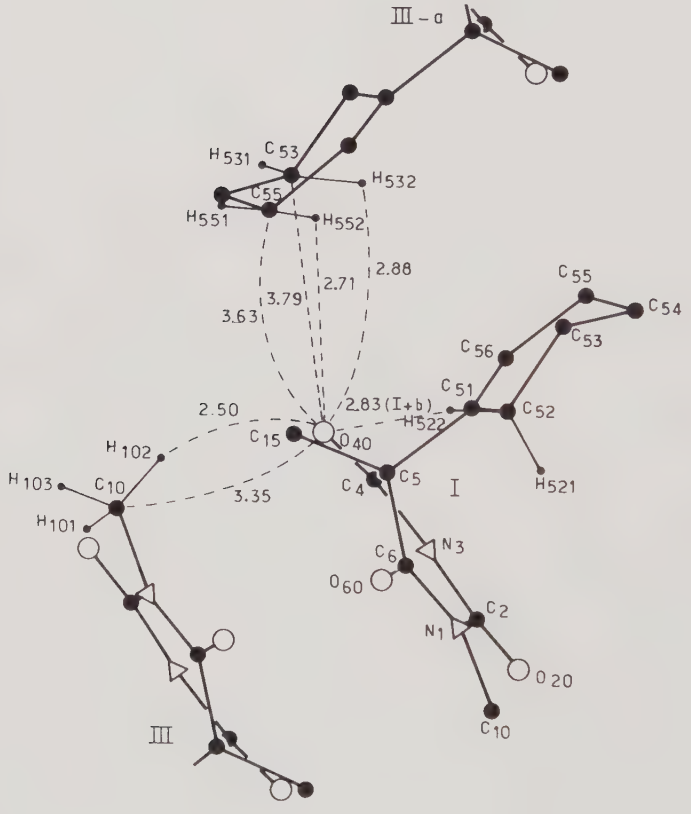


Figure 1-1 : Projection des molécules (I), (III) et (III-a) suivant [010]

Environnement du groupement méthyle C(10)

Le groupement méthyle C(10) paraît en contact avec le carbone cyclique C(2) par l'intermédiaire de l'un de ses hydrogènes :

$$H(103,I)\text{-}C(2,II) = 3,07 \text{ Å}$$

De plus, deux d'entre eux sont situés à égale distance de O(20) :

$$H(103,I)\text{-}O(20,II) = 3,11 \text{ Å}$$
$$H(101,I)\text{-}O(20,II) = 3,16$$

Enfin, il est particulièrement "lié" par le troisième hydrogène à O(40) :

$$H(102,I)\text{-}O(40,III\text{-}b) = 2,50 \text{ Å}$$

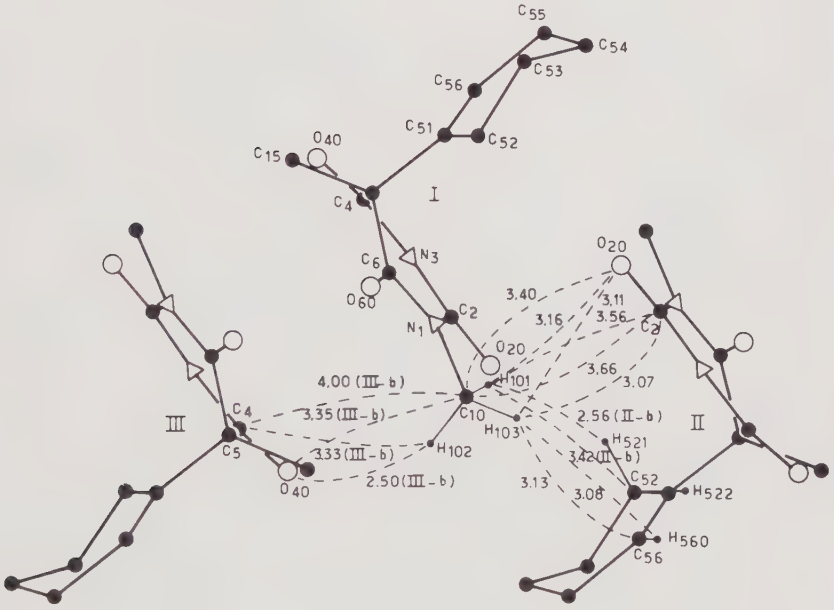


Figure 1-m : Projection des molécules (I), (II) et (III) suivant [010]

Environnement du groupement méthyle C(15)

Il est en contact avec le groupement carbonyle C(2)-O(20) par l'un de ses hydrogènes :

H(152,I)-O(20,III-b)= 2,65 Å
H(152,I)-C(2,III-b) = 2,88

Il se rapproche aussi des cycles hexényles :

H(153,I)-C(53,III-a) = 3,15 Å
H(153,I)-H(532,III-a)= 2,48
C(15,I)-H(541,IV-c) = 3,10

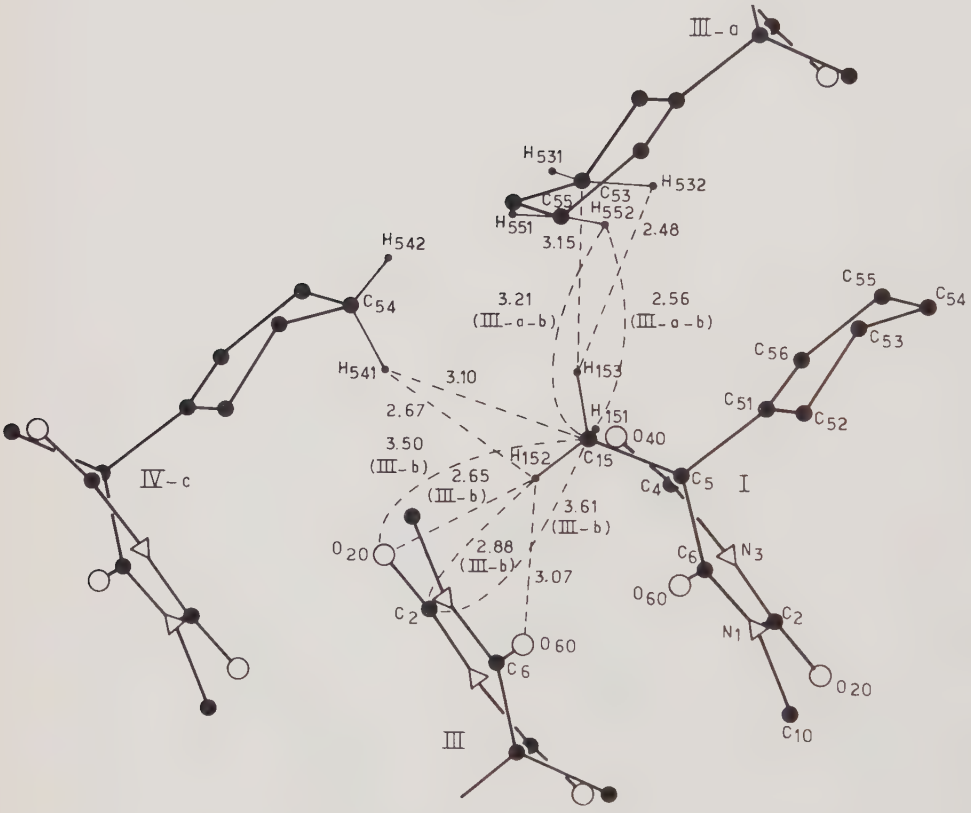


Figure 1-n : Projection des molécules (I), (III), (III-a) et (IV-c) suivant [010]

Contacts entre les cycles hexényles

Les contacts entre les cycles hexényles ne sont pas nets. En effet, toutes les distances entre les atomes d'hydrogène sont supérieures à la somme des rayons de Van der Waals :

H(551,I)-H(542,II-a) = 2,67 Å
H(531,I)-H(542,II-a-b) = 2,72
H(531,I)-H(551,I-b) = 2,72
H(532,I)-H(560,III-a-b)= 2,66
H(560,I)-H(532,III-a) = 2,66

Seules les distances H(532,I)-C(56,III-a-b) et C(56,I)-H(532,III-a) sont égales à la somme des rayons de Van der Waals (3,00 Å).

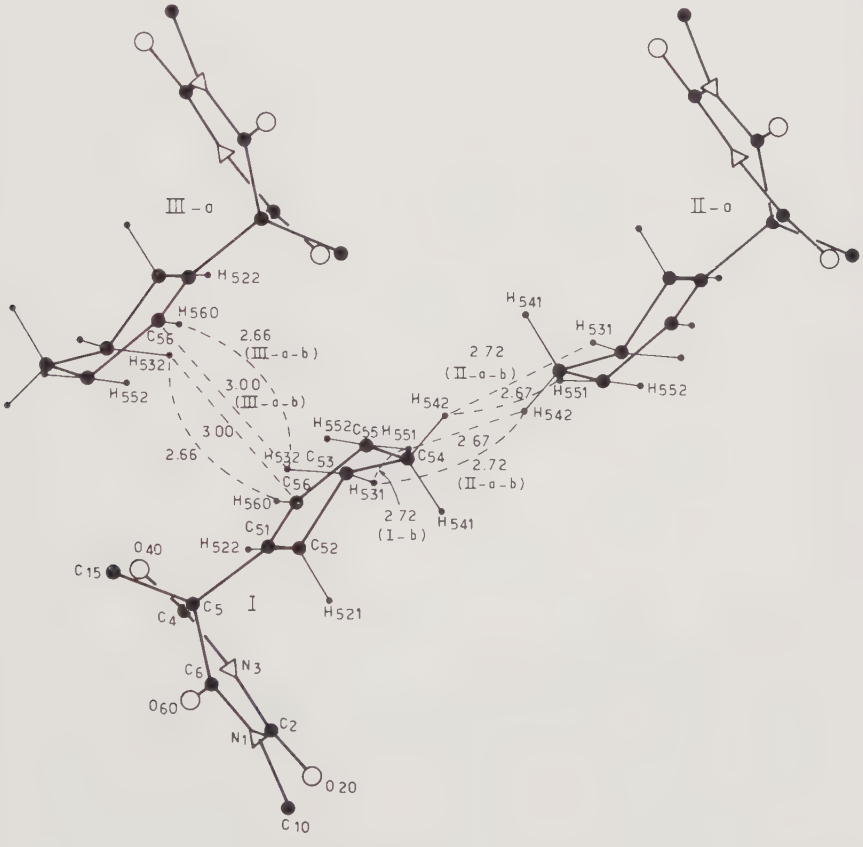


Figure 1-o : Projection des molécules (I), (II-a) et (III-a) suivant [010]

1-8-4 ORGANISATION DE LA STRUCTURE

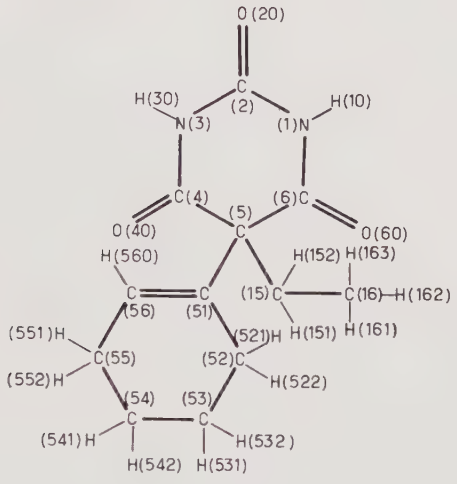
Les liaisons hydrogène : N(1)-H...O(60) (2,88 Å) assurent la cohésion cristalline dans la direction [010] qui est l'axe d'allongement du cristal. Dans les deux autres directions, le maximum de compacité est obtenu par l'intermédiaire de contacts de Van der Waals nombreux mais de faible énergie en général.

Nous avons cru devoir mentionner les contacts de O(20) et O(40) avec les hydrogènes des méthyles fixés respectivement sur C(5) et sur N(1) (2,65 et 2,50 Å).

II - L'ACIDE ETHYL-5 (1-CYCLOHEXEN-1-YL)-5 BARBITURIQUE

(Cyclobarbital)

2-1 FORMULE DEVELOPPEE



2-2 ORIGINE

Le produit brut du laboratoire Merck a servi à obtenir les cristaux après un contrôle préalable de la pureté.

2-3 CRISTALLISATION

Des bâtonnets limpides de section pratiquement carrée ont été obtenus par l'évaporation lente d'un mélange d'eau et d'alcool éthylique en proportions sensiblement égales.

2-4 TECHNIQUE DE MESURE

Les données ont été recueillies à l'aide d'un diffractomètre automatique Siemens. Aucune correction d'absorption n'a été envisagée, les cristaux ayant été amenés à une dimension moyenne égale à 0,2 mm .

2-5 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

- Système monoclinique
- Groupe spatial C 2/c
- Paramètres de la maille

$a = 22,394$ Å	$\sigma = 0,004$ Å	
$b = 10,767$	$" = 0,001$	à T = 25°C
$c = 10,337$	$" = 0,003$	
$\beta = 92,232°$	$" = 0,007°$	

- Volume de la maille : 2490 $Å^3$
- Nombre de molécules par maille : 8
- Densité calculée : $1,26_0$
- Densité mesurée : $1,24_8$
- Nombre de réflexions observées avec la radiation λ Cu kα : 1770
- Facteur de reliabilité final : R = 0,052
- Coefficient de compacité de la structure : K = 0,60

	x	y	z	Bi(Å^2)	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
N(1)	4337 (1)	3381 (2)	6248 (2)	3,1	17 (1)	104 (2)	60 (2)	-13 (3)	1 (1)	-5 (1)
C(2)	4841 (1)	3485 (2)	5547 (2)	2,6	15 (1)	77 (2)	73 (2)	8 (4)	0 (2)	-1 (2)
O(20)	5323 (1)	3764 (2)	6041 (2)	3,6	16 (1)	134 (2)	73 (2)	0 (3)	-10 (1)	-20 (1)
C(3)	4773 (1)	3277 (2)	4244 (2)	2,8	12 (1)	103 (2)	63 (2)	4 (3)	2 (1)	- 4 (1)
C(4)	4249 (1)	3022 (2)	3581 (2)	3,0	13 (1)	109 (3)	69 (2)	0 (4)	- 2 (2)	0 (2)
O(40)	4232 (1)	3019 (2)	2403 (2)	4,4	17 (1)	225 (3)	64 (2)	17 (4)	0 (1)	-16 (2)
C(5)	3703 (1)	2699 (2)	4349 (2)	2,7	13 (1)	90 (2)	74 (2)	3 (4)	- 1 (1)	0 (2)
C(6)	3778 (1)	3033 (2)	5780 (2)	2,9	15 (1)	81 (2)	82 (2)	2 (4)	6 (2)	1 (2)
O(60)	3368 (1)	2973 (2)	6503 (2)	4,1	18 (1)	150 (2)	95 (2)	-23 (3)	21 (1)	-10 (1)
C(51)	3622 (1)	1285 (2)	4279 (2)	3,3	18 (1)	93 (3)	91 (3)	-16 (4)	- 5 (2)	0 (2)
C(52)	4101 (2)	0515 (3)	4893 (4)	6,5	37 (1)	94 (3)	280 (7)	7 (8)	- 75 (4)	16 (3)
C(53)	4038 (2)	-0862 (4)	4611 (6)	8,6	41 (1)	37 (4)	485 (12)	55(11)	-84 (6)	16 (4)
C(54)	3456 (2)	-1373 (4)	4537 (5)	9,1	69 (2)	94 (4)	313 (8)	-21 (9)	-87 (6)	-27 (4)
C(55)	3034 (2)	-0622 (3)	3701 (4)	6,5	35 (1)	129 (4)	235 (6)	-130(8)	- 2 (4)	-21 (3)
C(56)	3134 (1)	0760 (3)	3750 (3)	5,0	23 (1)	108 (3)	189 (5)	-80 (5)	-17 (3)	1 (2)
C(15)	3168 (1)	3450 (2)	3780 (2)	3,6	15 (1)	106 (3)	103 (3)	43 (4)	- 2 (2)	2 (2)
C(16)	3248 (1)	4849 (3)	3924 (3)	5,4	26 (1)	107 (3)	201 (5)	89 (6)	3 (3)	8 (2)
H(10)	439 (1)	353 (2)	708 (2)	1,5						
H(30)	509 (1)	334 (2)	381 (2)	2,0						
H(560)	280 (1)	132 (3)	332 (3)	4,7						
H(521)	411 (1)	065 (3)	587 (3)	6,7						
H(522)	450 (1)	083 (3)	461 (3)	6,4						
H(531)	433 (2)	-126 (3)	526 (4)	7,1						
H(532)	422 (2)	-105 (4)	375 (4)	9,7						
H(541)	335 (2)	-099 (4)	544 (4)	9,8						
H(542)	345 (2)	-221 (4)	437 (4)	7,8						
H(551)	260 (1)	-084 (3)	390 (3)	6,9						
H(552)	311 (1)	-085 (3)	271 (3)	6,3						
H(151)	281 (1)	319 (2)	422 (2)	2,4						
H(152)	311 (1)	321 (2)	287 (2)	3,0						
H(161)	333 (1)	506 (3)	485 (3)	6,4						
H(162)	288 (1)	530 (3)	356 (3)	5,2						
H(163)	359 (1)	512 (3)	353 (3)	6,9						

2-6 POSITIONS ATOMIQUES ET PARAMETRES D'AGITATION THERMIQUE

Projections de la structure

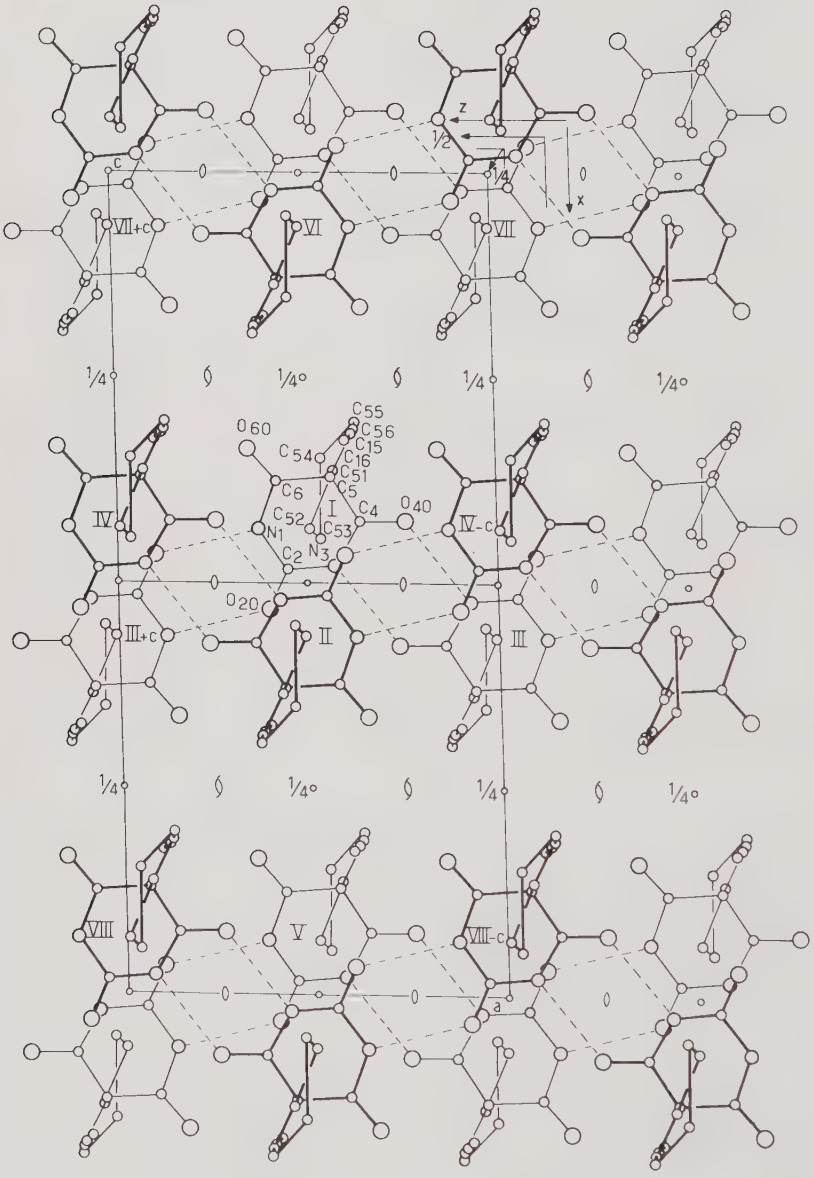


Figure 2-a : Projection suivant [010]

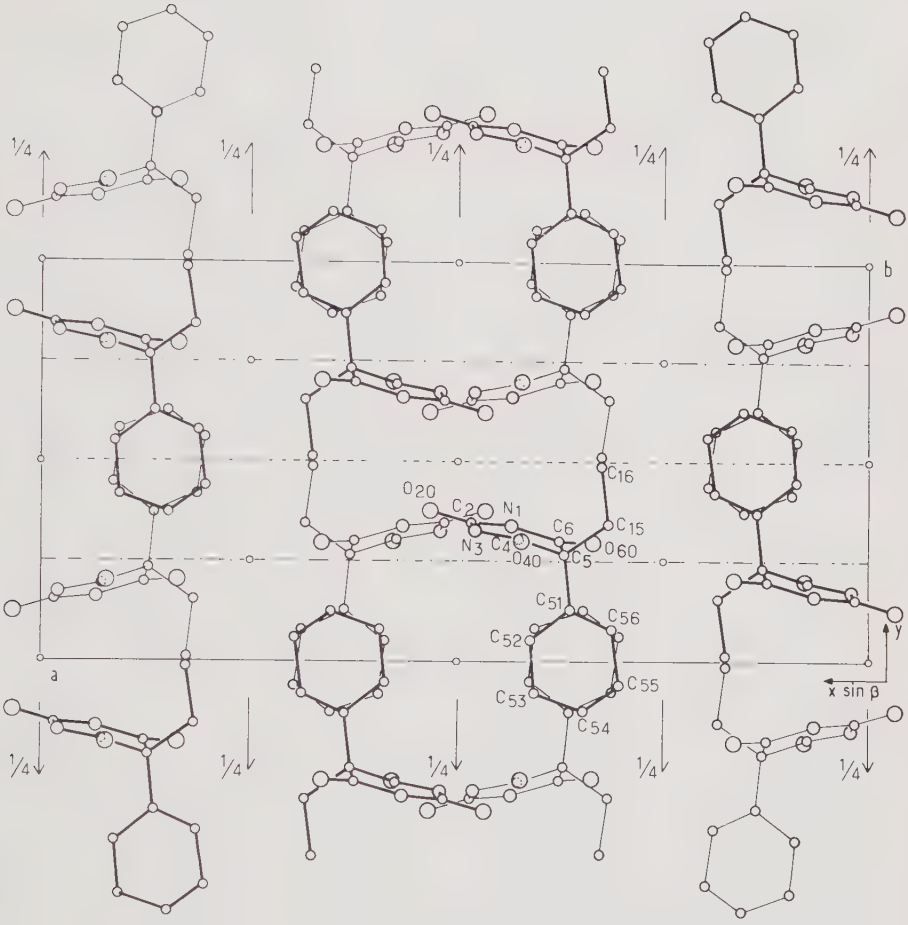


Figure 2-b : Projection suivant [001]

2-7 STEREOCHIMIE DE LA MOLECULE

2-7-1 DISTANCES ET ANGLES INTERATOMIQUES

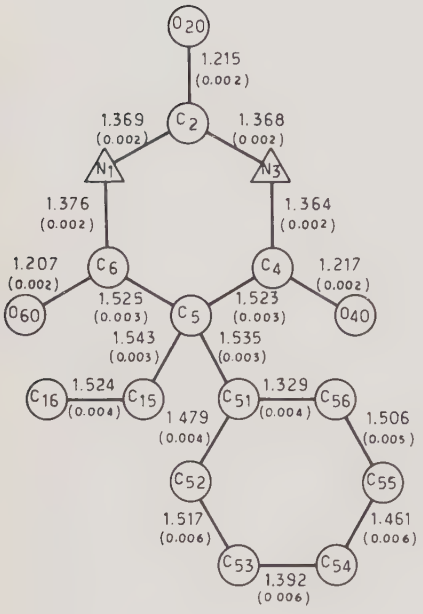


Figure 2-c : Distances interatomiques

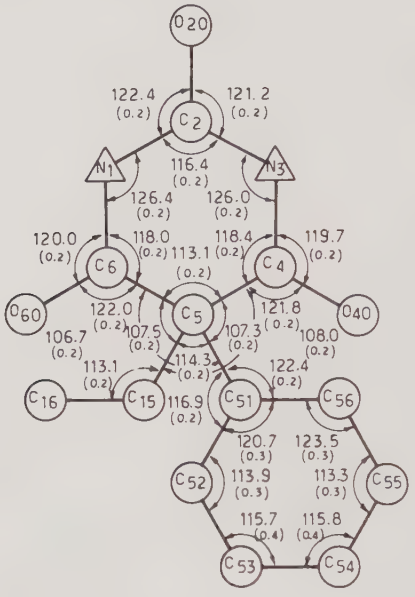


Figure 2-d : Angles interatomiques

N(1)-H(10)	=	0,87 Å	C(2)-N(1)-H(10)	=	114,4°	C(52)-C(53)-H(531)	=	103,4°
N(3)-H(30)	=	0,85	C(6)-N(1)-H(10)	=	118,5	C(52)-C(53)-H(532)	=	108,6
C(15)-H(151)	=	0,98	C(2)-N(3)-H(30)	=	116,2	H(531)-C(53)-H(532)	=	102,5
C(15)-H(152)	=	0,98	C(4)-N(3)-H(30)	=	117,3	C(54)-C(53)-H(531)	=	117,3
C(16)-H(161)	=	0,99	C(15)-C(16)-H(161)	=	109,4	C(54)-C(53)-H(532)	=	107,1
C(16)-H(162)	=	1,02	C(15)-C(16)-H(162)	=	110,2	C(53)-C(54)-H(541)	=	94,6
C(16)-H(163)	=	0,91	C(15)-C(16)-H(163)	=	111,3	C(53)-C(54)-H(542)	=	111,4
C(52)-H(521)	=	1,02	C(5)-C(15)-H(151)	=	108,3	H(541)-C(54)-H(542)	=	118,6
C(52)-H(522)	=	1,02	C(5)-C(15)-H(152)	=	107,4	C(55)-C(54)-H(541)	=	101,1
C(53)-H(531)	=	1,01	H(151)-C(15)-H(152)	=	106,3	C(55)-C(54)-H(542)	=	113,0
C(53)-H(532)	=	1,02	H(151)-C(15)-C(16)	=	109,2	C(54)-C(55)-H(551)	=	110,6
C(54)-H(541)	=	1,03	H(152)-C(15)-C(16)	=	111,3	C(54)-C(55)-H(552)	=	109,1
C(54)-H(542)	=	0,97	C(51)-C(52)-H(521)	=	108,5	H(551)-C(55)-H(552)	=	108,2
C(55)-H(551)	=	1,02	C(51)-C(52)-H(522)	=	109,0	C(56)-C(55)-H(551)	=	111,0
C(55)-H(552)	=	1,07	H(521)-C(52)-H(522)	=	105,3	C(56)-C(55)-H(552)	=	103,3
C(56)-H(560)	=	1,04	C(53)-C(52)-H(521)	=	109,1	C(55)-C(56)-H(560)	=	116,5
			C(53)-C(52)-H(522)	=	110,0	C(51)-C(56)-H(560)	=	119,4

2-7-2 LE CYCLE BARBITURIQUE

- Symétrie

Le cycle barbiturique est symétrique. Les valeurs absolues du paramètre t du test de Student n'excèdent pas, en effet, 2,9.

A - B	A' - B'	|t|
N(1)-C(2)	C(2)-N(3)	0,2
N(3)-C(4)	C(6)-N(1)	2,9
C(4)-C(5)	C(5)-C(6)	0,4
C(2)-O(20)	C(4)-O(40)	0,5
C(2)-O(20)	C(6)-O(60)	1,9
C(4)-O(40)	C(6)-O(60)	2,4

A - B - C	A' - B' - C'	|t|
C(2)-N(3)-C(4)	C(6)-N(1)-C(2)	0,8
N(3)-C(4)-C(5)	C(5)-C(6)-N(1)	2,4
N(1)-C(6)-O(60)	N(3)-C(4)-O(40)	0,5
C(5)-C(4)-O(40)	C(5)-C(6)-O(60)	1,8

- Planéité

L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes N(1), C(2), N(3), C(4), C(6) s'écrit :

$$0,204x - 0,970y + 0,129z + 0,736 = 0$$

Les écarts des atomes à ce plan sont les suivants :

N(1)	-0,03 Å	N(3)	0,03 Å	C(5)	0,15 Å
C(2)	0,00	C(4)	-0,03	C(6)	0,02
O(20)	-0,00	O(40)	-0,18	O(60)	-0,01

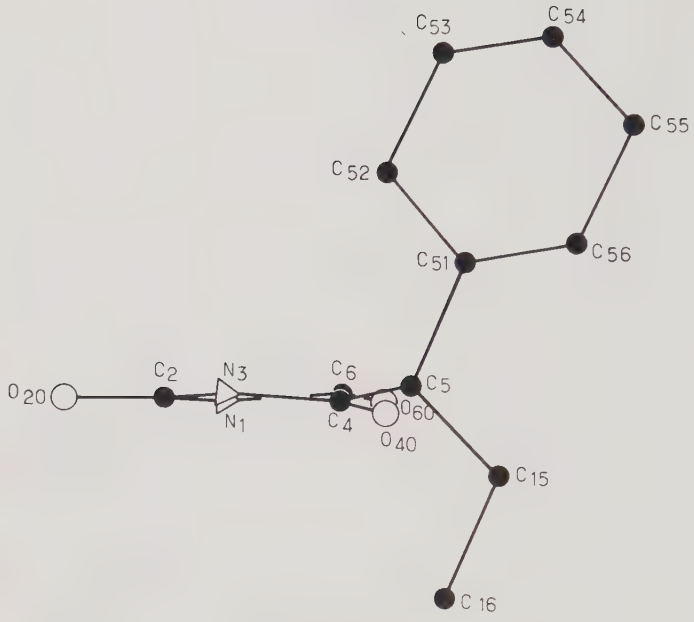


Figure 2-e : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par les atomes C(2) et C(5).

L'hybridation sp_3 du C(5) tend à déformer le cycle barbiturique qui n'est pas plan (test de Pearson). L'angle formé par le plan moyen du cycle et le plan des atomes C(4), C(5) et C(6) est de 11°.

2-7-3 LE CYCLE HEXENYLE

- Distances et angles interatomiques

Le cycle hexényle semble fortement déformé. En effet, si la longueur de la liaison C(51)-C(56) est normale (1,33 Å), il n'en est pas de même de la distance C(53)-C(54) (1,39 Å).

Une certaine symétrie, par rapport à la double liaison, apparaît dans les longueurs et les angles de liaison du cycle hexényle mais les résultats statistiques obtenus sont, en définitive, peu concluants.

A-B	A'-B'	|t|
C(51)-C(52)	C(55)-C(56)	3,9
C(52)-C(53)	C(54)-C(55)	6,3

A-B-C	A'-B'-C'	|t|
C(52)-C(51)-C(56)	C(55)-C(56)-C(51)	7,2
C(51)-C(52)-C(53)	C(54)-C(55)-C(56)	0,8
C(52)-C(53)-C(54)	C(53)-C(54)-C(55)	0,1

- Planéité

L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes C(51), C(52), C(55) et C(56) s'écrit :

$$0,483\ x - 0,048\ y - 0,874\ z + 0,102 = 0$$

Les écarts des atomes à ce plan sont les suivants :

C(51)	0,006 Å	C(56)	-0,006
C(52)	-0,002	C(53)	0,262
C(55)	0,002	C(54)	-0,275

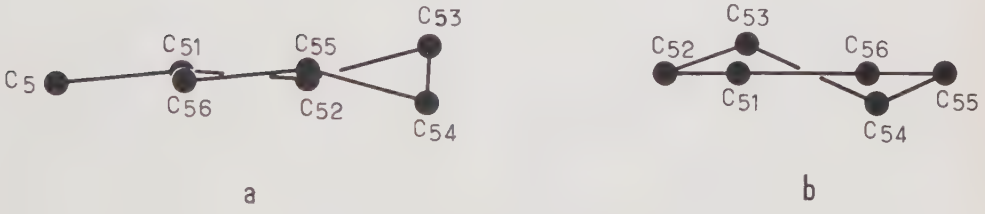


Figure 2-f : Projection sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle hexényle, passant par :

a - le milieu des liaisons C(51) - C(56) et C(53)-C(54)
b - les atomes C(52) et C(55)

Les atomes C(51), C(52), C(55) et C(56) sont dans un même plan : les carbones C(51) et C(56) sont, en effet, hybridés sp_2. Les atomes C(53) et C(54) se distribuent de part et d'autre de ce plan et à égale distance sensiblement.

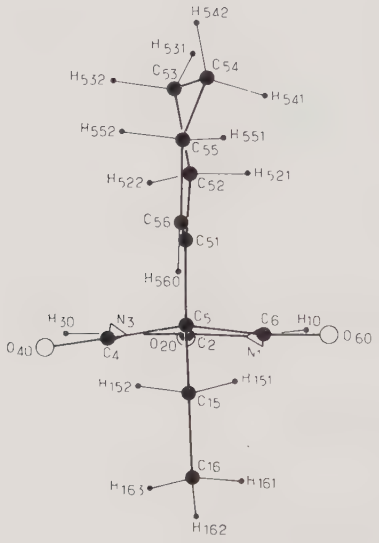


Figure 2-g : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par les atomes N(1) et N(3).

Le plan moyen du cycle hexényle est pratiquement confondu avec le "plan de symétrie" du cycle barbiturique, l'hydrogène H(560) étant à égale distance des atomes H(151) et H(152) :

$$H(560)\text{-}\ H(151) = 2,22\ \text{Å}$$
$$H(560)\text{-}\ H(152) = 2,21$$

2-7-4 LE GROUPEMENT ETHYLE

Le groupement éthyle ne présente pas de caractère particulier. Les carbones C(15) et C(16) sont situés pratiquement dans le "plan de symétrie" du cycle barbiturique. La figure 2-g montre aisément les hydrogènes placés en position décalée ("staggered").

2-8 INTERACTIONS MOLECULAIRES

2-8-1 LES DISTANCES LES PLUS COURTES

O(40,I)-H(30,III)	=	2,04 Å	H(162,I)-H(560,VII)	=	2,65 Å
O(30,I)-O(40,III)	=	2,04	H(162,I)-H(551,VI)	=	2,93
O(20,I)-H(10,III+c)	=	2,04	H(162,I)-C(56,VII)	=	3,26
H(10,I)-O(20,III+c)	=	2,04	H(162,I)-C(55,VII)	=	3,20
O(20,I)-C(2,II)	=	3,40	H(152,I)-H(551,VII)	=	2,58
O(20,I)-N(3,II)	=	3,20	H(152,I)-C(55,VII)	=	3,23
O(20,I)-H(163,II)	=	2,74	H(151,I)-H(151,VI)	=	2,62
O(20,I)-C(53,II-b)	=	3,51	H(151,I)-C(56,VI)	=	3,23
O(20,I)-H(531,II-b)	=	3,12	H(151,I)-H(560,VI)	=	2,97
O(20,I)-H(532,II-b)	=	3,10	H(522,I)-H(531,II-b)	=	2,65
O(40,I)-H(531,IV-b-c)	=	2,92	H(522,I)-H(522,II-b)	=	2,93
O(60,I)-H(560,VI)	=	2,73	C(53,I)-H(522,II-b)	=	3,33
O(60,I)-H(552,IV-b)	=	2,67	H(531,I)-H(522,II-b)	=	2,65
O(60,I)-C(16,IV)	=	3,45	H(531,I)-N(3,II-b)	=	2,99
O(60,I)-H(162,IV)	=	3,06	H(531,I)-C(2,II-b)	=	3,16
O(60,I)-H(163,IV)	=	2,96	H(531,I)-H(30,II-b)	=	2,74
O(60,I)-H(551,IV-b)	=	3,83	H(552,I)-O(60,IV-b-c)	=	2,67
O(60,I)-C(15,VI)	=	3,77	H(552,I)-H(152,VII-b)	=	2,94
O(60,I)-H(151,VI)	=	2,98	H(552,I)-H(151,VII-b)	=	2,98
O(60,I)-H(152,VI)	=	3,62	H(551,I)-H(152,VII-b)	=	2,58
H(163,I)-O(20,II)	=	2,74	H(551,I)-H(161,VI)	=	2,63
H(163,I)-H(542,I+b)	=	3,03	H(551,I)-C(16,VI)	=	3,18
H(161,I)-H(542,I+b)	=	3,00	H(551,I)-H(162,VI)	=	2,93
H(161,I)-H(551,VI)	=	2,63	H(560,I)-H(162,VII-b)	=	2,65
C(16,I)-H(542,I+b)	=	3,23	C(56,I)-O(60,VI)	=	3,63
			C(56,I)-H(151,VI)	=	3,23

2-8-2 LES LIAISONS HYDROGENE

Elles s'organisent entre molécules symétriques par rapport à un axe binaire et forment des enchaînements parallèles à la direction [00$\bar{1}$] . Elles sont du type N-H...O et intéressent les oxygènes O(20) et O(40) :

N(3,I) - O(40, III)	=	2,87 Å
N(1,I) - O(20,III+c)	=	2,90

Les angles C(4,I)-O(40,I)-H(30,III) = 128° et C(2,I)-O(20,I)-H(10,III+c) = 127° sont compatibles avec une hybridation sp_2 de l'oxygène.

Les valeurs des angles O(40,I)-H(30,III)-N(3,III) = 164° et O(20,I)-H(10,III+c)-N(1,III+c) = 169° sont normales pour des liaisons hydrogène.

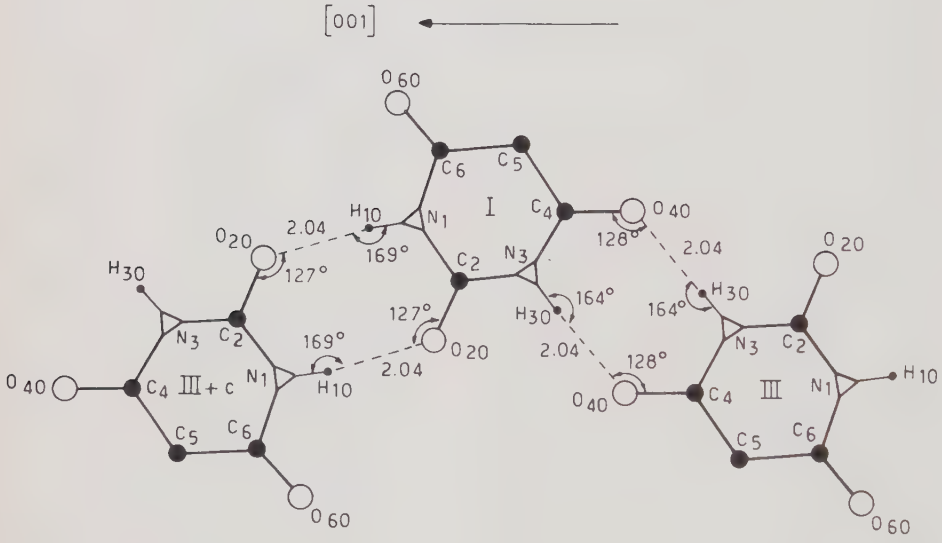


Figure 2-h : Projection des cycles barbituriques des molécules (I), (III) et (III+c) suivant [010].

Les cycles barbituriques liés par pont hydrogène ne sont pas coplanaires, car ils ne sont pas rigoureusement perpendiculaires à [010] (Fig. 2-b). L'angle entre les plans moyens formés par les atomes N(3), H(30), C(4), O(40) des molécules (I) et (III) (29°) diffère de celui des plans des atomes H(10), N(1), C(2), O(20) des molécules (I) et (III + c) : 20°.

2-8-3 LES CONTACTS DE VAN DER WAALS

Environnement des atomes d'oxygène O(20) et O(40)

L'oxygène O(20) qui participe déjà à une liaison hydrogène est en contact lâche avec l'hydrogène H(163) du méthyle de la molécule (II) :

$$O(20,I)\text{-}H(163,II) = 2,74\ \text{Å}$$

De plus, il est situé à égale distance (3,11 Å) des atomes d'hydrogène H(531) et H(532) de la molécule (II-b).
L'oxygène O(40), par contre, ne semble pas présenter d'autres contacts remarquables que la liaison hydrogène à laquelle il participe.

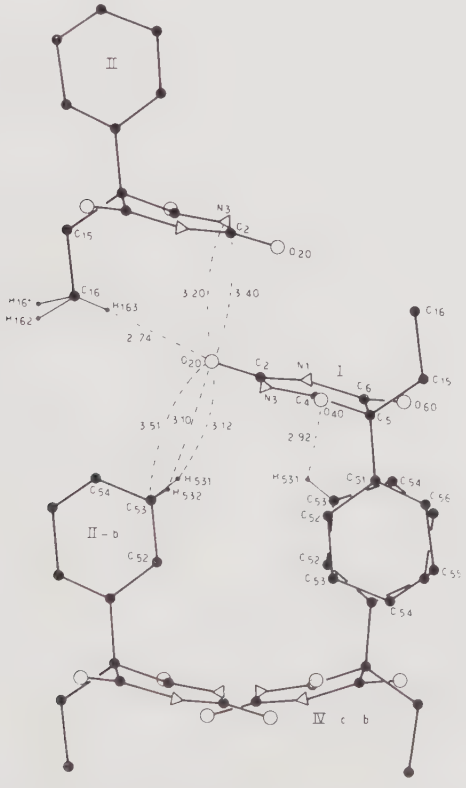


Figure 2-i : Projection des molécules (I), (II), (II-b) et (IV-b-c) suivant [001] .

Environnement de l'oxygène O(60)

L'oxygène O(60) est sensiblement à égale distance des atomes H(560) et H(552) des molécules (VI) et(IV-b) respectivement :

O(60,I)-H(560,VI) = 2,73 Å
O(60,I)-H(552,IV-b) = 2,67

Dans l'environnement de l'oxygène O(60), on note encore des distances pratiquement comparables qui intéressent le méthyle terminal de la molécule (IV) :

O(60,I)-H(163,IV) = 2,96 Å
O(60,I)-H(162,IV) = 3,06

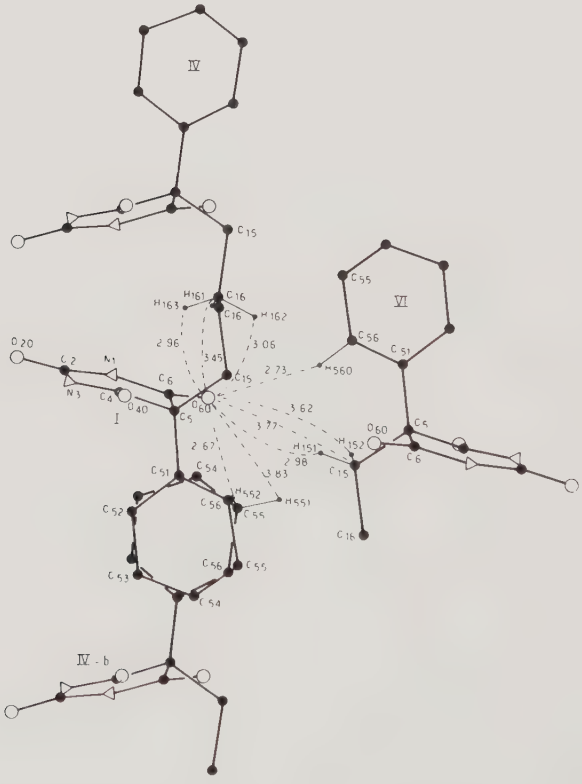


Figure 2-j : Projection des molécules (I), (IV), (IV-b) et (VI) suivant [001]

Contacts du groupement éthyle

Toutes les distances entre atomes de molécules voisines sont supérieures à la somme des rayons de Van der Waals; l'énergie des liaisons est faible :

H(163,I)-O(20,II)	= 2,74 Å	H(162,I)-H(560,VII)	= 2,65 Å
H(161,I)-H(551,VI)	= 2,63	H(152,I)-H(551,VII)	= 2,58
		H(151,I)-H(151,VI)	= 2,62

D'autre part, les hydrogènes H(161), H(162) et H(163) sont à égale distance de l'atome H(542) de la molécule (I+b).

Malgré la valeur un peu trop grande des distances interatomiques, on retrouve ici ce caractère de l'arrangement moléculaire qui respecte la règle du "Close-Packing" de Kitaïgorodskii(1957).

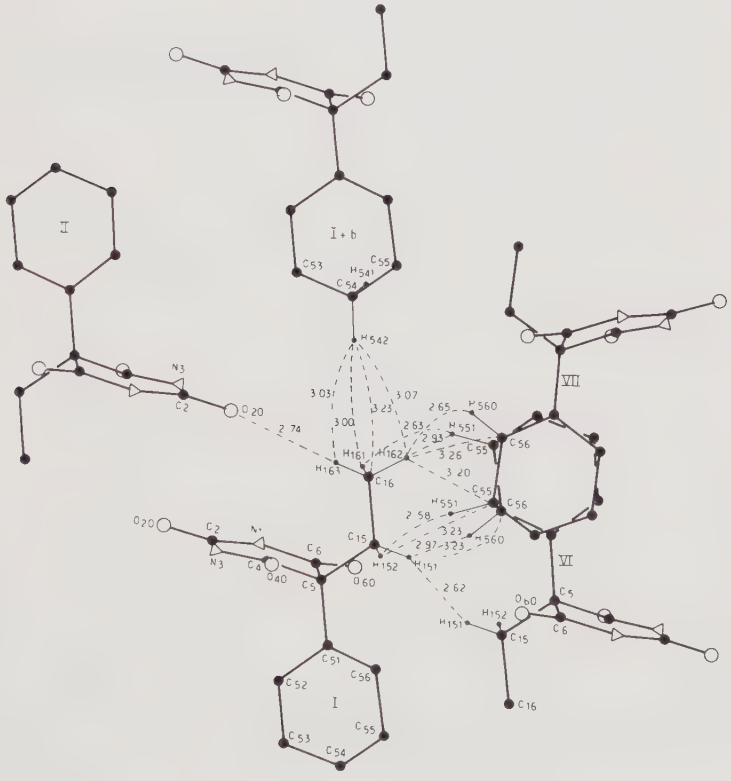


Figure 2-k : Projection des molécules (I), (II), (I+b), (VI) et (VII) suivant [001] .

Contacts du cycle hexényle

La cohésion cristalline est assurée par une multitude de contacts de faible énergie :

H(522,I)-H(531,II-b)	= 2,65 Å	H(551,I)-H(152,VII-b)	= 2,58 Å
H(531,I)-H(522,II-b)	= 2,65	H(551,I)-H(161,VI)	= 2,63
H(552,I)-O(60,IV-b-c)	= 2,67	H(560,I)-H(162,VII-b)	= 2,65

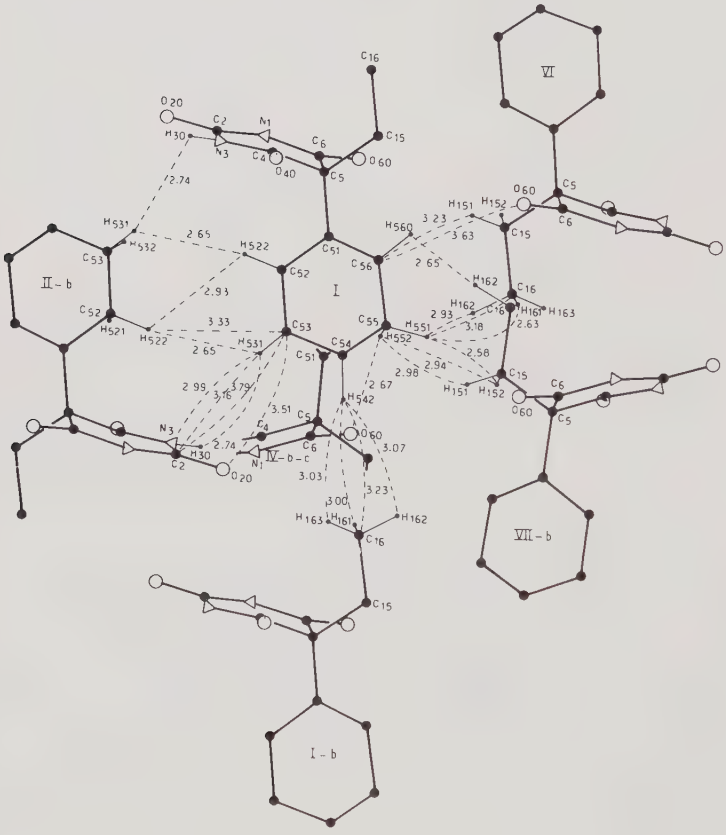


Figure 2-1 : Projection des molécules (I), (I-b), (II-b), (IV-b-c), (VII-b) et (VI) suivant [001] .

2-8-4 ORGANISATION DE LA STRUCTURE

L'organisation de la structure est particulièrement nette. Les liaisons hydrogène assurent la cohésion du cristal dans la direction [00$\bar{1}$] qui est l'axe d'allongement. Les interactions de Van der Waals sont nombreuses mais les énergies mises en jeu sont faibles.

Les chaînes [00$\bar{1}$] forment des feuillets (100). La cohésion des chaînes moléculaires superposées dans la direction [010] de ces feuillets pourrait être réalisée par des contacts assez lâches :

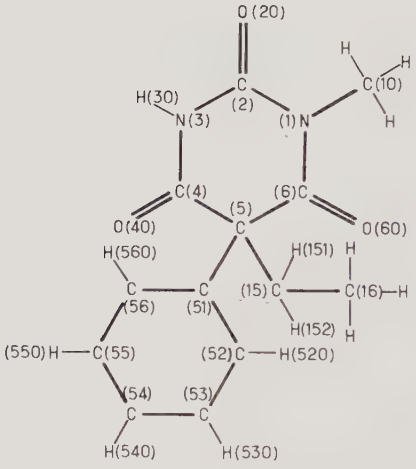
O(20,I)-C(2,II)	=	3,40 Å
O(20,I)-N(3,II)	=	3,20
O(20,I)-H(531,II-b)	=	3,12
O(20,I)-H(532,II-b)	=	3,10
O(60,I)-H(162,IV)	=	3,06
O(60,I)-H(163,IV)	=	2,96

Entre les feuillets, les contacts sont encore plus éloignés et ne concernent que les atomes d'hydrogène des groupements éthyle et hexényle.

III - L'ACIDE ETHYL-5 METHYL-1 PHENYL-5 BARBITURIQUE

(Méphobarbital)

3-1 FORMULE DEVELOPPEE



3-2 ORIGINE

Le Laboratoire Merck nous a fourni le produit pur.

3-3 CRISTALLISATION

Des cristaux limpides ont été obtenus, par évaporation lente d'une solution d'alcool méthylique, sous forme de plaquettes allongées.

3-4 TECHNIQUE DE MESURE

Les plaquettes ont été taillées de manière à obtenir un cristal approximativement carré de 0,2 mm de côté, grâce à l'existence d'un plan de clivage parallèle à la direction d'allongement. Les intensités des réflexions ont été mesurées au moyen d'un diffractomètre automatique SECASI (CNET-Lannion). Aucune correction d'absorption n'a été effectuée.

3-5 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

- Système monoclinique
- Groupe spatial $P2_1/c$
- Paramètres de la maille

$a = 13,65 \pm 0,02$ Å

$b = 7,284 \pm 0,006$

$c = 12,60 \pm 0,02$

$\beta = 105°22' \pm 14'$

- Volume de la maille : 1208 $Å^3$
- Nombre de molécules par maille : 4
- Densité calculée : 1,35
- Densité mesurée (*) : 1,35
- Nombre de réflexions observées avec la radiation $\lambda CuK\alpha$: 2024
- Facteur de reliabilité final : R = 0,10
- Coefficient de compacité de la structure : K = 0,73

(*) La mesure a été effectuée par flottation dans un mélange d'eau et d'iodure de potassium.

	x	y	z	Bi(Å^2)	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
N(1)	3463 (3)	4310 (6)	1673 (3)	2,9	45 (3)	105 (12)	52 (3)	-10 (9)	9 (4)	12 (8)
C(2)	4227 (3)	3597 (7)	2544 (4)	3,1	38 (3)	95 (14)	71 (4)	- 5 (11)	10 (5)	-12 (9)
O(20)	4831 (3)	2469 (6)	2424 (3)	4,0	50 (2)	124 (10)	93 (3)	-29 (9)	35 (5)	41 (7)
N(3)	4276 (3)	4313 (6)	3584 (3)	2,7	39 (2)	103 (12)	52 (3)	4 (9)	6 (4)	46 (8)
C(4)	3692 (3)	5691 (7)	3800 (4)	2,9	36 (3)	104 (14)	58 (4)	25 (11)	9 (5)	4 (9)
O(40)	3930 (2)	6520 (5)	4693 (3)	3,3	44 (2)	144 (10)	64 (3)	-39 (8)	-11 (4)	28 (7)
C(5)	2679 (3)	6067 (8)	2940 (4)	2,6	32 (2)	123 (14)	53 (4)	11 (10)	2 (5)	11 (9)
C(6)	2745 (4)	5563 (7)	1776 (4)	3,1	45 (3)	101 (14)	61 (4)	- 3 (11)	13 (5)	1 (10)
O(60)	2140 (3)	6197 (6)	0977 (3)	4,0	64 (3)	205 (12)	55 (3)	47 (9)	- 1 (4)	58 (9)
C(51)	1890 (3)	4803 (7)	3253 (4)	2,8	32 (2)	86 (13)	63 (4)	4 (10)	4 (5)	9 (8)
C(52)	1352 (4)	3492 (8)	2549 (4)	3,5	40 (3)	117 (15)	82 (5)	-43 (13)	16 (6)	- 9 (10)
C(53)	0656 (4)	2388 (9)	2879 (5)	4,5	44 (3)	147 (17)	122 (6)	-38 (16)	15 (7)	-44 (12)
C(54)	0486 (4)	2554 (9)	3910 (5)	4,7	49 (4)	198 (19)	120 (7)	52 (17)	39 (8)	-19 (13)
C(55)	1016 (4)	3881 (10)	4604 (5)	4,4	53 (4)	273 (20)	75 (5)	68 (16)	33 (7)	23 (13)
C(56)	1719 (4)	5008 (9)	4297 (4)	3,5	45 (3)	158 (16)	67 (4)	9 (13)	18 (6)	- 5 (11)
C(10)	3513 (5)	3771 (10)	0543 (4)	4,2	89 (5)	24 (20)	44 (4)	-58 (13)	43 (7)	24 (15)
C(15)	2353 (3)	8094 (8)	2980 (4)	3,2	39 (3)	81 (14)	79 (5)	10 (12)	2 (6)	22 (9)
C(16)	3094 (4)	9509 (8)	2704 (5)	4,1	55 (4)	94 (16)	107 (6)	52 (14)	38 (7)	- 9 (11)
H(30)	473	365	425	1,6						
H(151)	227	837	373	1,6						
H(152)	168	827	246	1,6						
H(520)	146	332	179	1,6						
H(530)	024	143	233	1,6						
H(540)	-003	175	413	1,6						
H(550)	084	409	534	1,6						
H(560)	210	594	482	1,6						

3-6 POSITIONS ATOMIQUES ET PARAMETRES D'AGITATION THERMIQUE

Il n'a pas été possible de localiser les atomes d'hydrogène au moyen de sections de densité électronique. Ceux qui n'appartenaient pas aux groupements méthyles ont donc été placés théoriquement. Une tentative d'affinement sur les positions n'a pas aboutie à des résultats convenables. On a donc assigné un site fixe aux atomes d'hydrogène et seul le coefficient d'agitation thermique moyen a fait l'objet d'un affinement.

Projections de la structure

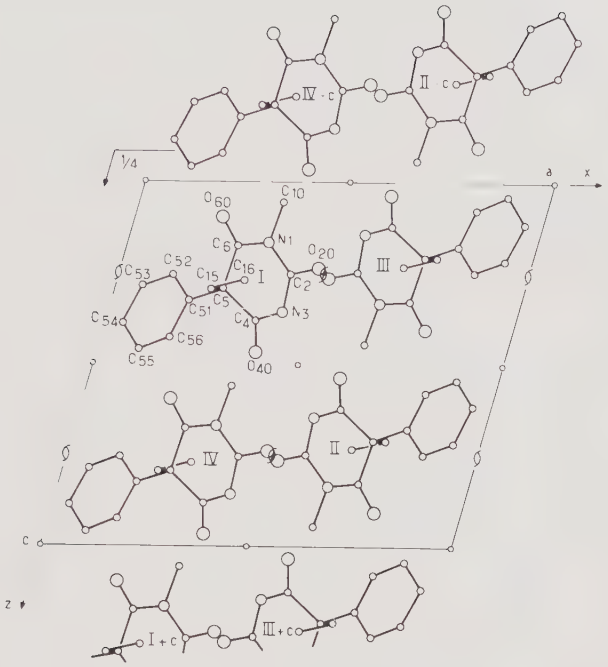


Figure 3-a : Projection suivant [010]

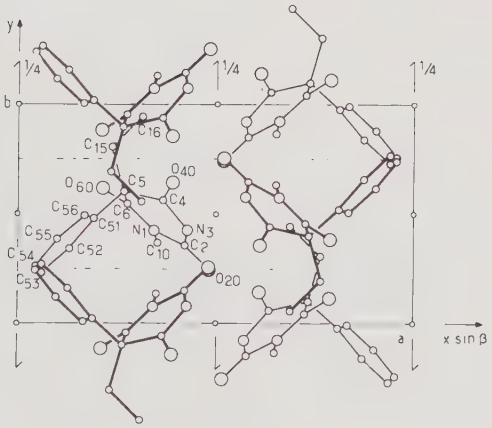


Figure 3-b : Projection suivant [001]

3-7 STEREOCHIMIE DE LA MOLECULE

3-7-1 DISTANCES ET ANGLES INTERATOMIQUES

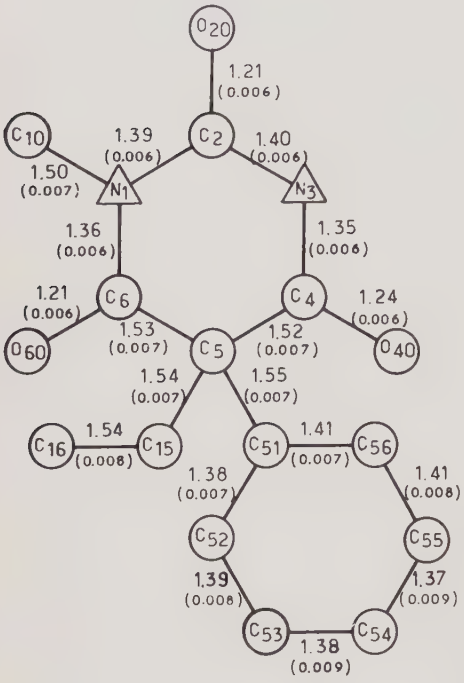


Figure 3-c : Distances interatomiques

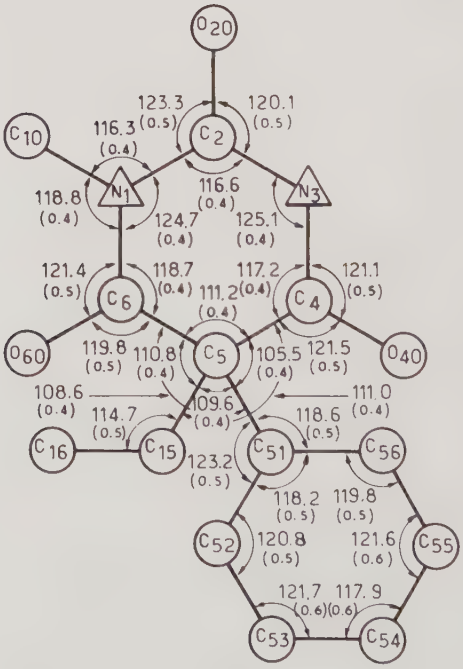


Figure 3-d : Angles interatomiques

3-7-2 LE CYCLE BARBITURIQUE

- Symétrie

Un test de Student appliqué à des couples de liaisons et d'angles apparemment symétriques permet de constater que, malgré la présence d'un substituant, la seule différence significative concerne la liaison C(4)-O(40) (|t| = 4,1).

A - B	A'-B'	|t|
C(2)-O(20)	C(4)-O(40)	4,1
N(1)-C(2)	C(2)-N(3)	1,2
N(3)-C(4)	C(6)-N(1)	1,2
C(4)-C(5)	C(5)-C(6)	1,0

A-B-C	A'-B'-C'	|t|
C(2)-N(3)-C(4)	C(6)-N(1)-C(2)	0,7
N(3)-C(4)-C(5)	C(5)-C(6)-N(1)	2,4

- Planéité

L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes C(6), N(1), C(2) N(3), C(4) s'écrit :

$$0,690\,x + 0,704\,y - 0,168\,z = 4,711$$

Les écarts des atomes à ce plan sont les suivants :

N(1)	0,04 Å	C(6)	-0,04
C(2)	0,01	C(10)	0,30
N(3)	-0,04	O(20)	0,05
C(4)	0,03	O(40)	0,29
C(5)	-0,34	O(60)	0,06

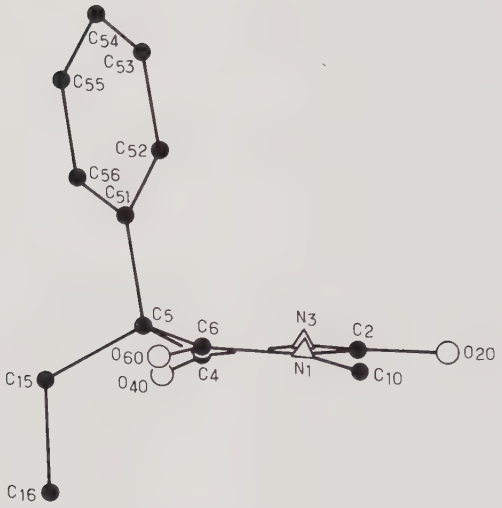


Figure 3-e : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par les atomes C(2) et C(5)

Un test de Pearson permet d'affirmer que le cycle barbiturique n'est pas plan. Cette déformation du cycle au niveau de C(5) est due à l'hybridation sp_3 de cet atome. L'angle formé par le plan moyen du cycle et le plan des atomes C(4), C(5), C(6) est de 23°.

3-7-3 LE CYCLE BENZENIQUE

- Distances et angles interatomiques

Le cycle benzénique est légèrement déformé par comparaison avec la molécule de benzène : si les liaisons ne sont pas significativement différentes de 1,39 Å, les angles, par contre, s'écartent notablement de 120°.

A - B	|t|
C(51)-C(52)	1,4
C(52)-C(53)	0
C(53)-C(54)	1,1
C(54)-C(55)	2,2
C(55)-C(56)	2,5
C(56)-C(51)	2,8

A - B - C	|t|
C(51)-C(52)-C(53)	1,6
C(52)-C(53)-C(54)	2,8
C(53)-C(54)-C(55)	3,5
C(54)-C(55)-C(56)	2,7
C(55)-C(56)-C(51)	0,4
C(56)-C(51)-C(52)	3,6

- Planéité

L'équation du plan moyen, calculée à partir des six atomes du cycle, s'écrit :

$$0,644x - 0,669y + 0,372z = 0,086$$

Les écarts à ce plan sont les suivants :

C(51)	0,005 Å
C(52)	-0,004
C(53)	-0,003
C(54)	0,010
C(55)	-0,010
C(56)	0,002

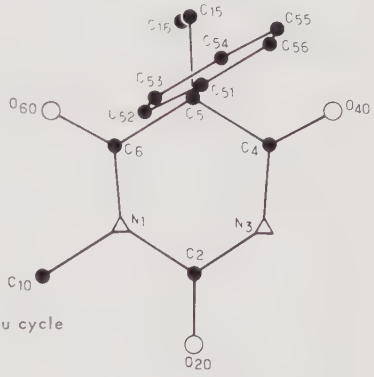


Figure 3-f : Projection de la molécule sur le plan moyen du cycle barbiturique

La valeur de X^2 calculée pour les 4 degrés de liberté du système est : 6,5 : le cycle benzénique est plan.

- Orientation

Le plan du cycle benzénique n'est pas normal au "plan de symétrie" général du reste de la molécule. On constate qu'une rotation d'environ 33° amène les hydrogènes (520) et (560) au contact de C(6) et O(60) d'une part, de O(40) et H(151) d'autre part (Figure 3-f).

H(520)-C(6)	= 2,40 Å	H(560)-H(151)	= 2,30 Å
H(520)-O(60)	= 2,62	H(560)-O(40)	= 2,54

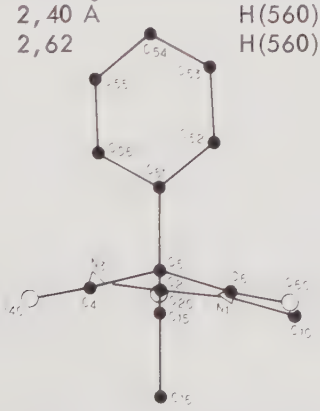


Figure 3-g : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par les atomes N(1) et N(3).

3-7-4 LE GROUPEMENT ETHYLE

Les longueurs de liaison C(5)-C(15) et C(15)-C(16), égales à 1,54 Å, ne présentent pas de caractère particulier. Elles traduisent simplement l'hybridation sp_3 des carbones.

Nous remarquons que le plan formé par les atomes C(5), C(15) et C(16) est pratiquement confondu avec le plan passant par les atomes C(2), C(5) et perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique. (Figure 3-g).

3-8 INTERACTIONS MOLECULAIRES

3-8-1 LES DISTANCES LES PLUS COURTES

N(3,1)-O(40,II)	= 2,89 Å	C(10,1)-C(16,IV+b-c)	= 3,69 Å
O(40,1)-N(3,II)	= 2,89	C(10,1)-C(56,IV-c)	= 3,73
O(20,1)-C(16,III-b)	= 3,23	O(60,1)-C(56,IV-c)	= 3,44
O(20,1)-C(5,III-b)	= 3,68	O(60,1)-C(54,III-a)	= 3,76
O(20,1)-C(6,III-b)	= 3,47	C(16,1)-O(20,III)	= 3,23
O(20,1)-C(4,III-b)	= 3,12	C(16,1)-O(20,I+b)	= 3,29
O(20,1)-N(1,III-b)	= 3,26	C(16,1)-C(10,IV+b)	= 3,69
O(20,1)-N(3,III-b)	= 3,05	C(16,1)-C(2,I+b)	= 3,79
O(20,1)-C(2,III-b)	= 3,11	C(52,1)-C(53,III-a)	= 3,86
O(20,1)-C(16,I-b)	= 3,28	C(55,1)-C(55,II-a)	= 3,54
C(10,1)-N(3,IV-c)	= 3,68	C(53,1)-C(52,III-a-b)	= 3,86

3-8-2 LES LIAISONS HYDROGENE

Les cycles barbituriques des molécules (I) et (II) sont sensiblement coplanaires :

N(3,1)-H(30,1)-O(40,II) = 147°

(Le décalage des deux plans est faible : 0,83 Å). Les distances N...O(2,89Å) montrent l'existence d'un double pont centrosymétrique par liaison hydrogène.

L'angle C-O...N de 123° est compatible avec une hybridation sp_2 de l'atome d'oxygène O(40).

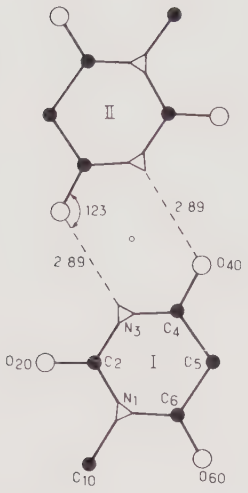


Figure 3-h : Projection sur le plan moyen des cycles barbituriques des molécules (I) et (II)

3-8-3 LES CONTACTS DE VAN DER WAALS

- Environnement de l'oxygène O(20)

L'oxygène O(20) entre en contact, d'une part avec les CH_3 des groupements éthyles des molécules (I-b) et (III-b) et d'autre part avec le cycle barbiturique de la molécule (III-b) (Fig. 3-i).

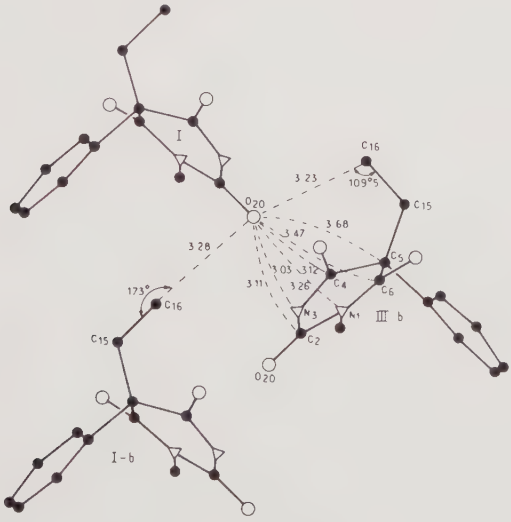


Figure 3-i : Projection des molécules (I), (I-b) et (III-b) suivant [001]

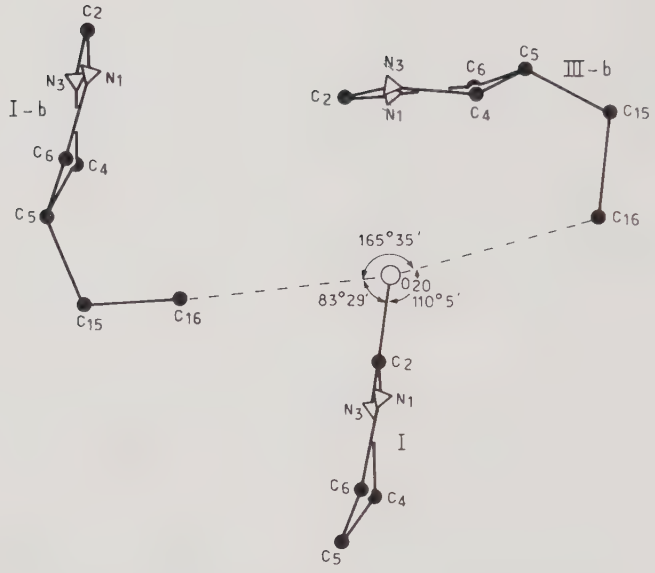


Figure 3-j : Projection sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique de la molécule (III-b) et passant par les atomes C(2,III-b) et C(5,III-b)

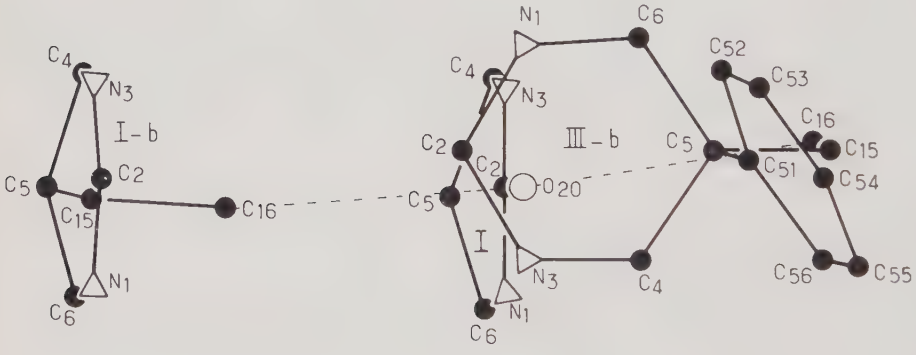
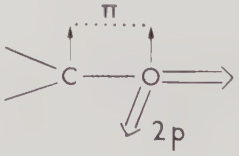


Figure 3-k : Projection sur le plan moyen de la molécule (III-b)

Les figures 3-j et 3-k montrent qu'une telle disposition est compatible avec une hybridation sp de l'oxygène O(20). L'orbitale d'axe perpendiculaire à celui de l'orbitale π est une orbitale 2 p pure et ne participe pas, selon toute vraisemblance, aux liaisons :



Les groupements méthyles seraient liés à l'oxygène O(20) par l'intermédiaire de son orbitale π cependant que le doublet libre hybridé en sp assurerait la liaison avec le nuage π des atomes N(1), C(2), N(3) et C(4) de la molécule (III-b). Le carbone C(5,III-b), hybridé en sp_3, ne joue apparemment aucun rôle dans ce type de liaison (Figure 3-j). De même, le carbone C(6,III-b) échappe sans doute à cette interaction. Le groupement méthyle C(16) de la molécule (I-b) entrerait en contact avec l'oxygène O(20), dans la direction opposée à la liaison C(15)-C(16), par l'intermédiaire de ses trois hydrogènes (à la rencontre des trois plans de symétrie). Le méthyle C(16) de la molécule (III-b) serait lié, d'autre part, à l'oxygène O(20), dans la direction d'un des plans de symétrie, par l'intermédiaire de deux hydrogènes.

- Contacts du carbone C(10) et de l'oxygène O(60)

La distance de 3,69 Å entre C(10,I) et C(16,IV+b-c) montre un contact étroit entre les deux groupements méthyles. D'autre part, l'alignement des trois atomes O(60,I), H(540,III-a), C(54,III-a) et la distance O(60,I)-C(54,III-a) de 3,76 Å indiquent peut-être un contact de faible énergie. En effet, la distance entre l'oxygène O(60) de la molécule (I) et l'hydrogène H(540), placé théoriquement, de la molécule (III-a) est égale à 2,87 Å.

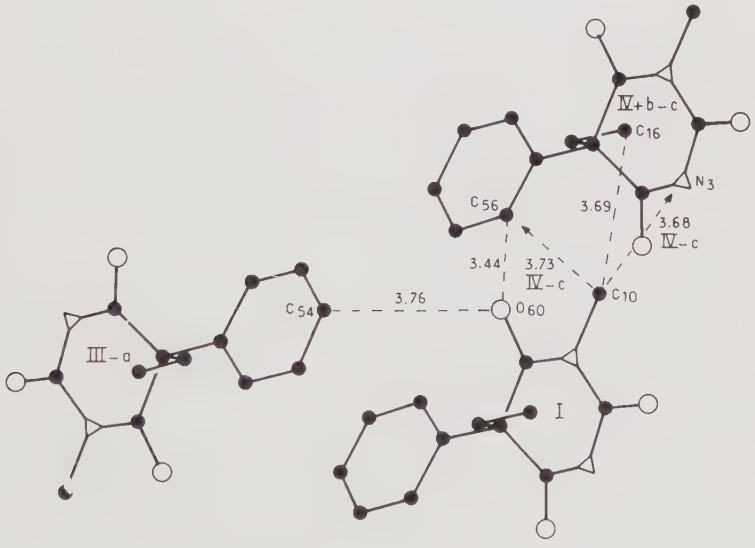


Figure 3-I : Projection des molécules (I), (III-a) et (IV+b-c) suivant [010]

- Contacts du groupement éthyle

Le CH_3 du groupement éthyle participe à trois contacts :

avec l'oxygène O(20,III) : 3,23 Å

avec l'oxygène O(20,I+b) : 3,28

avec le méthyle C(10,IV+b) : 3,69

Si on place les trois hydrogènes du carbone C(16) en position décalée, l'un d'entre eux semble être dirigé vers les trois plans de symétrie du groupement méthyle C(10).

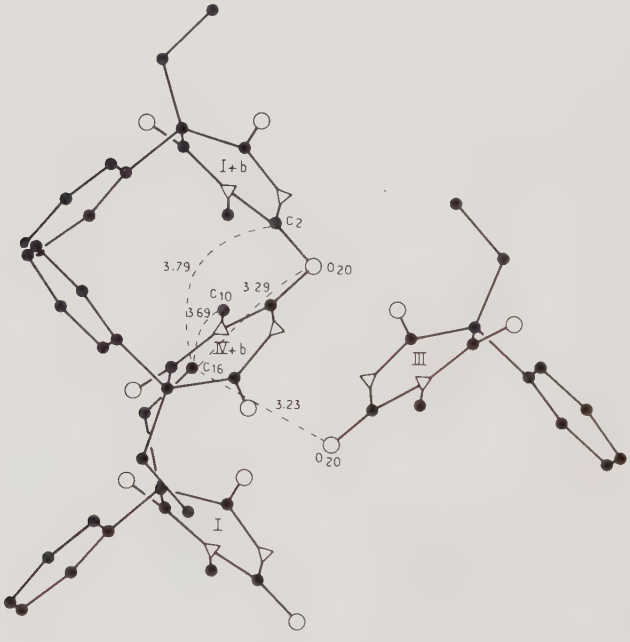


Figure 3-m : Projection des molécules (I), (I+b), (III), (IV+b) suivant [001]

- Contacts entre cycles benzéniques

Le cycle benzénique de la molécule (I) est en contact avec ceux des molécules (III-a), (III-a-b) et (II-a) par l'intermédiaire des atomes C(52), C(53) et C(55).
L'énergie de ces contacts est faible (3,54 Å et 3,86 Å).

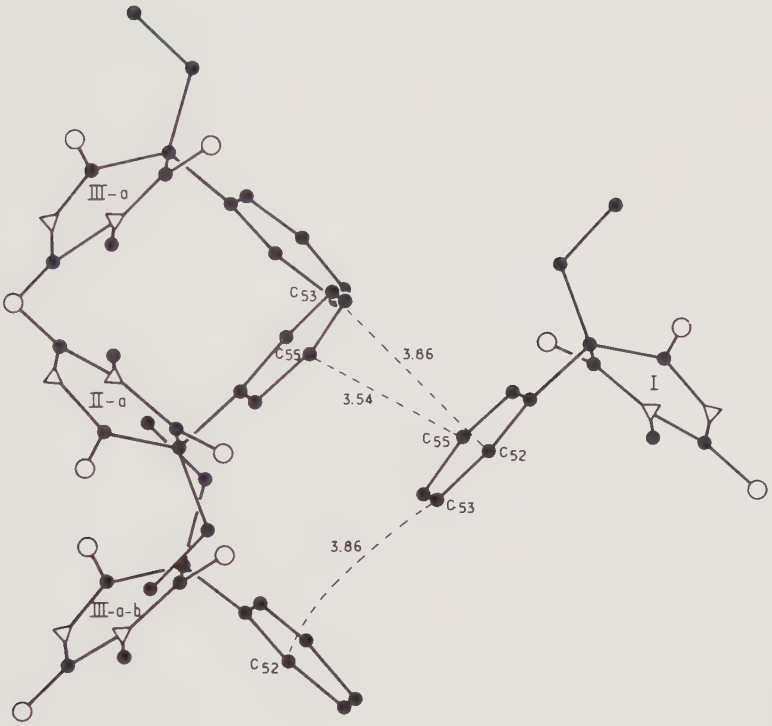


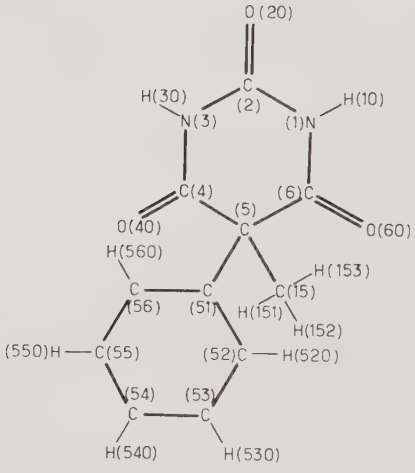
Figure 3-n : Projection des molécules (I), (III-a), (III-a-b) et (II-a) suivant [001]

3-8-4 ORGANISATION DE LA STRUCTURE

Les molécules forment des dimères centrosymétriques (liaison hydrogène). La cohésion cristalline, suivant les trois axes cristallographiques, est donc assurée essentiellement entre ces derniers par les contacts de Van der Waals.

IV – L'ACIDE METHYL-5 PHENYL-5 BARBITURIQUE
(Méphébarbital)

4-1 FORMULE DEVELOPPEE



4-2 ORIGINE

Le produit pur nous a été fourni par le Laboratoire Veyron-Froment.

4-3 CRISTALLISATION

Le Méphébarbital est soluble dans l'alcool éthylique absolu. La lente évaporation de cette solution à température ordinaire permet l'obtention de cristaux prismatiques allongés.

4-4 TECHNIQUE DE MESURE

Afin de minimiser les effets d'absorption, nous avons taillé un cristal de manière à obtenir un cube de 0,2 mm de côté. Les différentes réflexions ont été mesurées grâce à un diffractomètre automatique Siemens.

4-5 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

- Système monoclinique - groupe spatial $P2_1/c$

- Paramètres de la maille

a = 6,2483 Å	σ = 0,0003 Å	
b = 24,317	" = 0,001	à T = 25° C
c = 6,8853	" = 0,0003	
β = 109,091 °	" = 0,005°	

- Volume de la maille : 989 $Å^3$
- Nombre de molécules par maille : 4

  Densité calculée : 1,46
- Densité mesurée (*) : 1,45
- Nombre de réflexions observées avec la radiation λ Cu Kα : 1524
- Facteur de reliabilité final : R = 0,035
- Coefficient de compacité de la structure : K = 0,77

(*) La mesure a été effectuée par flottation dans un mélange de benzène et de bromoforme.

	x	y	z	Bi(Å^2)	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
N(1)	2327 (2)	4577 (1)	3374 (2)	2,1	187 (4)	11 (1)	100 (3)	- 1 (1)	104 (6)	-21 (2)
C(2)	2314 (2)	4573 (2)	5364 (2)	1,8	164 (5)	9 (1)	103 (3)	4 (2)	90 (7)	3 (2)
O(20)	3725 (2)	4817 (1)	6734 (2)	2,5	214 (4)	14 (1)	112 (3)	-11 (1)	66 (5)	-33 (2)
N(3)	0573 (2)	4293 (1)	5719 (2)	2,1	194 (4)	11 (1)	89 (3)	- 4 (1)	109 (6)	-14 (2)
C(4)	-1221 (3)	4043 (2)	4244 (2)	2,0	162 (5)	8 (1)	127 (4)	- 1 (2)	89 (7)	3 (2)
O(40)	-2849 (2)	3890 (1)	4671 (2)	2,8	192 (5)	15 (1)	195 (3)	-12 (1)	207 (6)	-23 (2)
C(5)	-0934 (3)	3942 (2)	2148 (2)	2,0	152 (5)	10 (1)	104 (3)	- 7 (2)	63 (7)	- 4 (2)
C(6)	0853 (3)	4302 (2)	1737 (2)	1,8	195 (5)	10 (1)	99 (3)	1 (2)	93 (7)	4 (2)
O(60)	1033 (2)	4350 (1)	0046 (2)	3,0	329 (5)	18 (1)	102 (3)	- 6 (1)	18 (6)	-32 (2)
C(15)	-3193 (3)	4050 (2)	0433 (2)	3,0	201 (6)	18 (1)	140 (4)	- 2 (2)	9 (8)	14 (2)
C(51)	-0151 (3)	3337 (2)	2252 (2)	1,9	188 (5)	10 (1)	111 (3)	-10 (2)	111 (7)	- 7 (2)
C(52)	2125 (3)	3200 (2)	2871 (3)	2,8	208 (6)	13 (1)	168 (4)	2 (2)	108 (8)	4 (2)
C(53)	2789 (3)	2652 (2)	3032 (3)	3,4	300 (7)	15 (1)	204 (5)	16 (2)	175 (10)	40 (3)
C(54)	1182 (4)	2240 (2)	2613 (3)	3,7	467 (9)	11 (1)	186 (5)	0 (2)	241 (11)	24 (3)
C(55)	-1059 (4)	2371 (2)	2025 (3)	3,8	390 (8)	12 (1)	229 (5)	-22 (2)	229 (11)	-36 (3)
C(56)	-1746 (3)	2918 (2)	1835 (3)	3,0	248 (6)	12 (1)	205 (5)	-29 (2)	162 (9)	-25 (2)
H(10)	349 (3)	477 (1)	320 (3)	1,9						
H(30)	052 (3)	431 (1)	701 (3)	1,3						
H(520)	336 (3)	350 (1)	316 (3)	2,0						
H(530)	440 (3)	256 (1)	350 (3)	2,3						
H(540)	167 (4)	186 (1)	280 (3)	3,3						
H(550)	- 226 (4)	209 (1)	166 (3)	3,8						
H(560)	- 344 (3)	302 (1)	148 (3)	2,0						
H(151)	- 308 (3)	394 (1)	- 094 (3)	1,8						
H(152)	- 360 (3)	444 (1)	036 (3)	2,4						
H(153)	- 444 (4)	383 (1)	072 (3)	1,9						

4-6 POSITIONS ATOMIQUES ET PARAMETRES D'AGITATION THERMIQUE

Projections de la structure

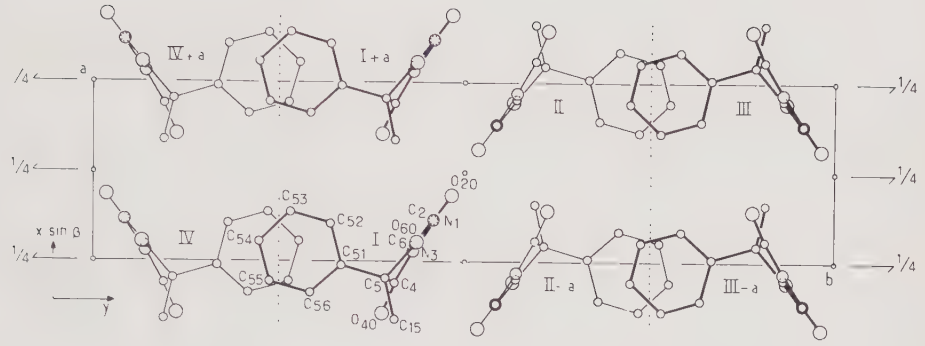


Figure 4-a : Projection suivant [001]

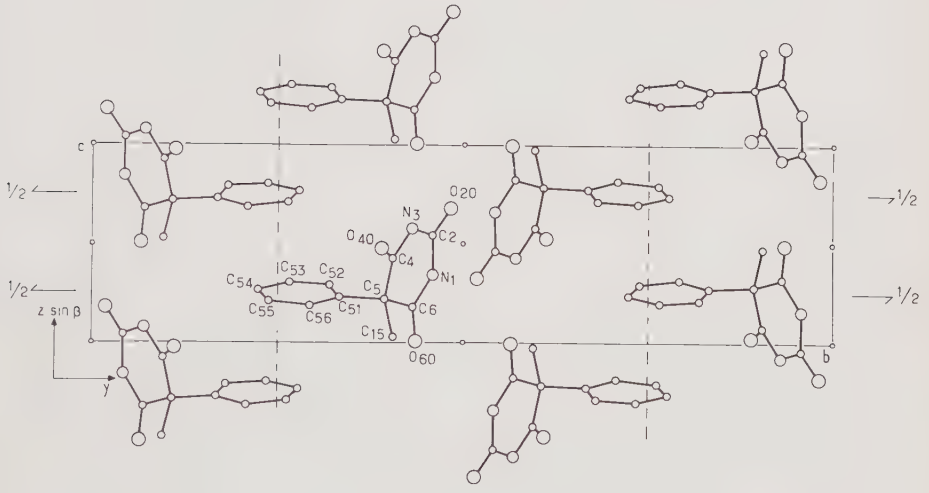


Figure 4-b : Projection suivant [100]

4-7 STEREOCHIMIE DE LA MOLECULE

4-7-1 DISTANCES ET ANGLES INTERATOMIQUES

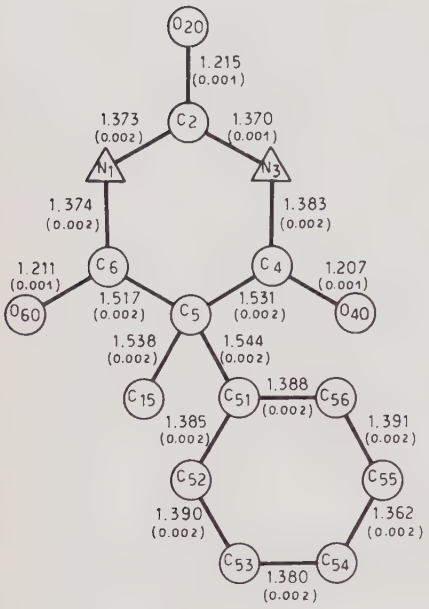


Figure 4-c : Distances interatomiques

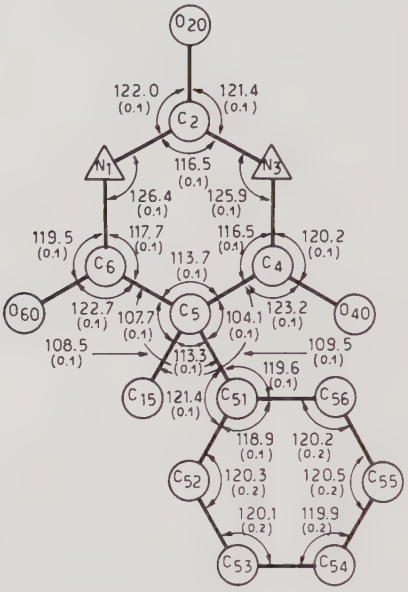


Figure 4-d : Angles interatomiques

N(1)-H(10)	=	0,89 Å
N(3)-H(30)	=	0,90
C(15)-H(151)	=	1,00
C(15)-H(152)	=	0,97
C(15)-H(153)	=	1,00
C(52)-H(520)	=	1,02
C(53)-H(530)	=	0,97
C(54)-H(540)	=	0,97
C(55)-H(550)	=	0,99
C(56)-H(560)	=	1,03

C(5)-C(15)-H(151)	=	110,5°
C(5)-C(15)-H(152)	=	111,4
C(5)-C(15)-H(153)	=	109,5
H(151)-C(15)-H(152)	=	107,4
H(151)-C(15)-H(153)	=	110,1
H(152)-C(15)-H(153)	=	107,9
C(55)-C(56)-H(560)	=	120,5
C(51)-C(56)-H(560)	=	119,1
C(56)-C(55)-H(550)	=	117,3
C(54)-C(55)-H(550)	=	122,1
C(55)-C(54)-H(540)	=	120,5
C(53)-C(54)-H(540)	=	119,5
C(52)-C(53)-H(530)	=	119,3
C(54)-C(53)-H(530)	=	120,6
C(53)-C(52)-H(520)	=	118,1
C(51)-C(52)-H(520)	=	121,6

4-7-2 LE CYCLE BARBITURIQUE

- Symétrie

Le cycle barbiturique n'est pas très symétrique : la valeur absolue du paramètre t de Student est souvent supérieure à trois.

A - B	A' - B'	|t|
N(1)-C(2)	C(2)-N(3)	1,0
N(3)-C(4)	C(6)-N(1)	3,1
C(4)-C(5)	C(5)-C(6)	4,5
C(2)-O(20)	C(4)-O(40)	2,9
C(2)-O(20)	C(6)-O(60)	1,4
C(4)-O(40)	C(6)-O(60)	1,4

A - B - C	A' - B' - C'	|t|
C(2)-N(3)-C(4)	C(6)-N(1)-C(2)	3,5
N(3)-C(4)-C(5)	C(5)-C(6)-N(1)	6,1
N(1)-C(6)-O(60)	N(3)-C(4)-O(40)	3,8
C(5)-C(4)-O(40)	C(5)-C(6)-O(60)	3,4
N(1)-C(2)-O(20)	O(20)-C(2)-N(3)	4,2

- Planéité

L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes N(1), C(2), N(3), C(4) et C(6) s'écrit :

$$0,5007\,x - 0,8420\,y + 0,2004\,z + 8,5471 = 0$$

Les écarts des différents atomes du cycle à ce plan sont les suivants :

N(1)	-0,04 Å	N(3)	0,04 Å	C(6)	0,03 Å
C(2)	0,00	C(4)	-0,04	O(60)	-0,04
O(20)	-0,03	O(40)	-0,23	C(5)	0,22

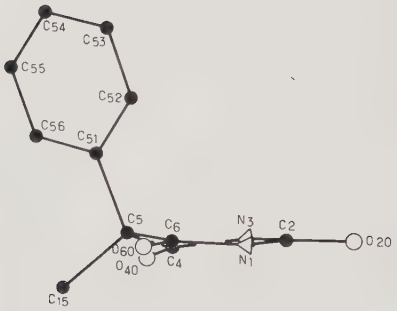


Figure 4-e : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par les atomes C(2) et C(5)

L'hybridation sp_3 du carbone C(5) entraîne une déformation du cycle qui n'est pas plan (Test de Pearson). L'angle du plan des atomes de carbone C(4), C(5) et C(6) avec le plan moyen du cycle est égal à 15,4°.

4-7-3 LE CYCLE BENZENIQUE

- Distances et angles interatomiques

Le cycle benzénique ne semble pas symétrique. Certaines liaisons sont significativement différentes de 1,39 Å. Par contre, un seul angle de valence s'écarte notablement de 120°.

A - B	|t|
C(51)-C(52)	2,0
C(52)-C(53)	0,0
C(53)-C(54)	3,4
C(54)-C(55)	9,6
C(55)-C(56)	0,4
C(56)-C(51)	0,8

A - B - C	|t|
C(56)-C(51)-C(52)	9,1
C(51)-C(52)-C(53)	1,1
C(52)-C(53)-C(54)	0,3
C(53)-C(54)-C(55)	2,2
C(54)-C(55)-C(56)	1,6
C(55)-C(56)-C(51)	0,8

La moyenne des valeurs (1,38 Å) paraît un peu faible (c'est peut-être un effet de l'agitation thermique).

- Planéité

L'équation du plan moyen, calculée à partir des six atomes du cycle, a pour expression :

$$0,2917x - 0,0007y - 0,9564z + 1,5873 = 0$$

Les écarts à ce plan sont les suivants :

C(51)	0,004 Å	C(54)	0,000 Å
C(52)	-0,006	C(55)	-0,003
C(53)	0,004	C(56)	0,000
		C(5)	-0,068

Le cycle benzénique semble bien plan malgré la valeur élevée du X^2. (23,03).
Le carbone C(5) s'écarte cependant du plan du cycle.

- Orientation

Le plan du cycle benzénique n'est pas parallèle au "plan de symétrie" du noyau barbiturique. Les deux plans font un angle d'environ 35°. Les atomes d'hydrogène H(520) et H(560) sont pratiquement à égale distance des oxygènes O(60) et O(40) respectivement :

H(520)-O(60) = 3,00 Å
H(560)-O(40) = 2,98

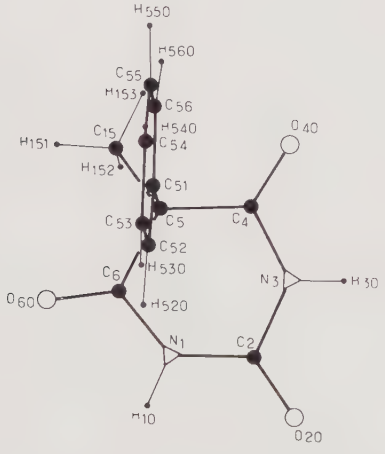


Figure 4-f : Projection de la molécule sur le plan moyen du cycle barbiturique

4-7-4 LE GROUPEMENT METHYLE

La stéréochimie du groupement méthyle est classique. La distance entre les atomes C(5) et C(15), égale à 1,54 Å, traduit bien le

caractère sp_3 des atomes de carbone.

Au point de vue orientation, le méthyle est bloqué dans une position quasi symétrique par l'encombrement des atomes voisins, C(51) du cycle benzénique, O(40) et O(60) du cycle barbiturique.

C(51)-H(151) = 2,78 Å
C(51)-H(153) = 2,81

H(151) - O(60) = 2,63 Å H(151) - C(6) = 2,69 Å
H(153) - O(40) = 2,58 H(153) - C(4) = 2,64

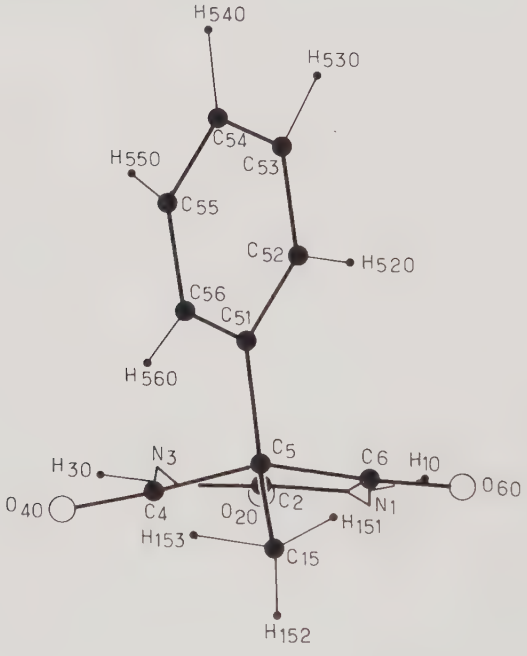


Figure 4-g : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par le milieu des liaisons N(1)-C(6) et N(3)-C(4)

4-8 INTERACTIONS MOLECULAIRES

4-8-1 LES DISTANCES LES PLUS COURTES

O(20,I)-N(1,II)	= 2,89 Å	C(53,I)-C(54,IV)	= 3,62 Å
O(20,I)-H(10,II)	= 2,00	C(54,I)-C(52,IV)	= 3,63
O(60,I)-N(3,I-c)	= 2,90	C(54,I)-C(53,IV)	= 3,54
O(60,I)-H(30,I-c)	= 2,01	C(54,I)-C(54,IV)	= 3,67
O(20,I)-C(4,II-a)	= 3,14	C(55,I)-C(55,IV)	= 3,49
C(2,I)-C(4,II-a)	= 3,46	C(55,I)-C(56,IV)	= 3,54
C(2,I)-N(3,II-a)	= 3,24	C(56,I)-C(55,IV)	= 3,53
C(2,I)-C(2,II-a)	= 3,46	C(52,I)-C(54,IV-c)	= 3,63
N(3,I)-C(2,II-a)	= 3,24	C(53,I)-C(53,IV-c)	= 3,52
C(4,I)-C(2,II-a)	= 3,46	C(53,I)-C(54,IV-c)	= 3,54
C(4,I)-O(20,II-a)	= 3,14	C(54,I)-C(52,IV-c)	= 3,66
O(20,I)-H(152,II-a)	= 2,72	C(54,I)-C(53,IV-c)	= 3,62
O(20,I)-H(152,I+a+c)	= 2,67	C(54,I)-C(54,IV-c)	= 3,67
O(20,I)-C(15,I+a+c)	= 3,23	C(55,I)-C(55,IV-c)	= 3,50
O(40,I)-C(52,I-a)	= 3,41	C(55,I)-C(56,IV-c)	= 3,53
O(40,I)-H(520,I-a)	= 2,45	C(56,I)-C(55,IV-c)	= 3,55
O(40,I)-C(55,IV)	= 3,48	C(53,I)-H(560,I+a)	= 3,02
O(40,I)-H(550,IV)	= 2,70	C(53,I)-H(560,IV+a)	= 3,19
C(15,I)-O(20,I-a-c)	= 3,23	H(530,I)-H(560,I+a)	= 2,49
H(152,I)-O(20,I-a-c)	= 2,67	H(530,I)-C(56,I+a)	= 3,10
H(152,I)-O(20,II-a)	= 2,72	H(530,I)-H(550,IV+a)	= 2,62
C(52,I)-C(54,IV)	= 3,66	H(530,I)-C(55,IV+a)	= 3,08
C(53,I)-C(53,IV)	= 3,52	H(530,I)-C(56,IV+a)	= 2,97
		H(530,I)-H(560,IV+a)	= 2,49

4-8-2 LES LIAISONS HYDROGENE

Les liaisons hydrogène s'organisent de deux manières différentes :

- Entre deux molécules homologues par un centre de symétrie(1/2 1/2 1/2)

O(20,I)-N(1,II) = 2,89 Å
O(20,I)-H(10,II) = 2,00

Les cycles barbituriques des deux molécules liées par le double pont centrosymétrique des liaisons hydrogène sont presque coplanaires

(Le décalage des deux plans est faible : 0,10 Å).
L'angle C(2,I)-O(20,I)-H(10,II), égal à 132°, nous permet de penser que les orbitales de l'oxygène sont hybridées en sp_2 dans ces liaisons.

- Entre les molécules homologues par une translation d'une période en z.

O(60,I)-N(3,I-c) = 2,90 Å
O(60,I)-H(30,I-c) = 2,01

Les cycles barbituriques des molécules ainsi liées sont également pratiquement coplanaires.

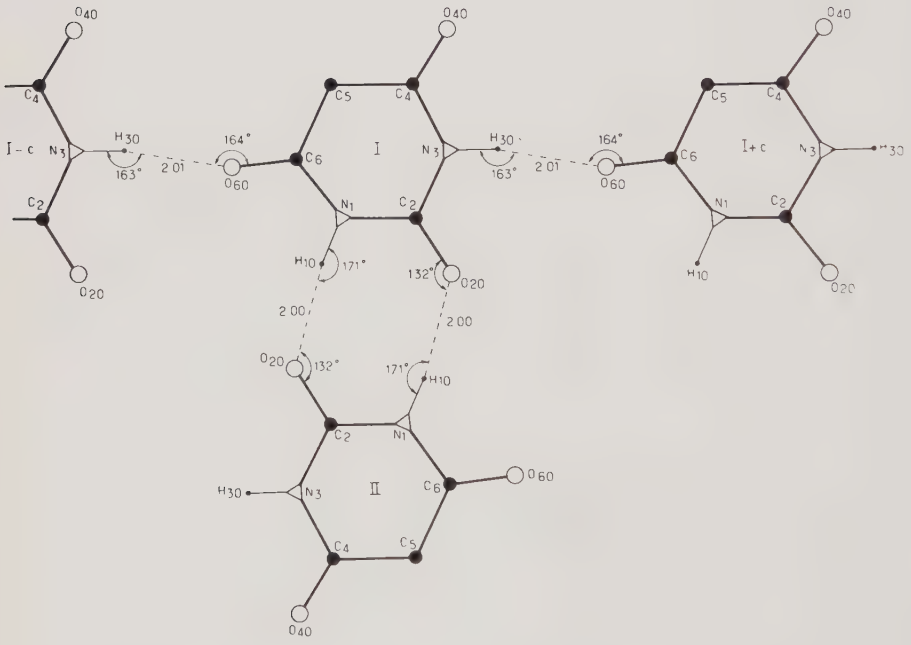


Figure 4-h : Projection des cycles barbituriques des molécules (I), (II), (I-c) et(I+c) sur le plan moyen du cycle de la molécule (I)

Les molécules de Méphébarbital forment donc dans le cristal une double chaîne parallèle à la direction [001] , les cycles barbituriques se plaçant approximativement dans un plan (1 6 0) .

4-8-3 LES CONTACTS DE VAN DER WAALS

Contacts entre les noyaux barbituriques

Le contact se fait entre deux molécules homologues par un centre de symétrie et non liées par liaison hydrogène. On peut penser que la cohésion est assurée par recouvrement partiel des orbitales π des atomes superposés.(Les distances entre atomes superposés sont approximativement égales à la somme des rayons de Van der Waals).

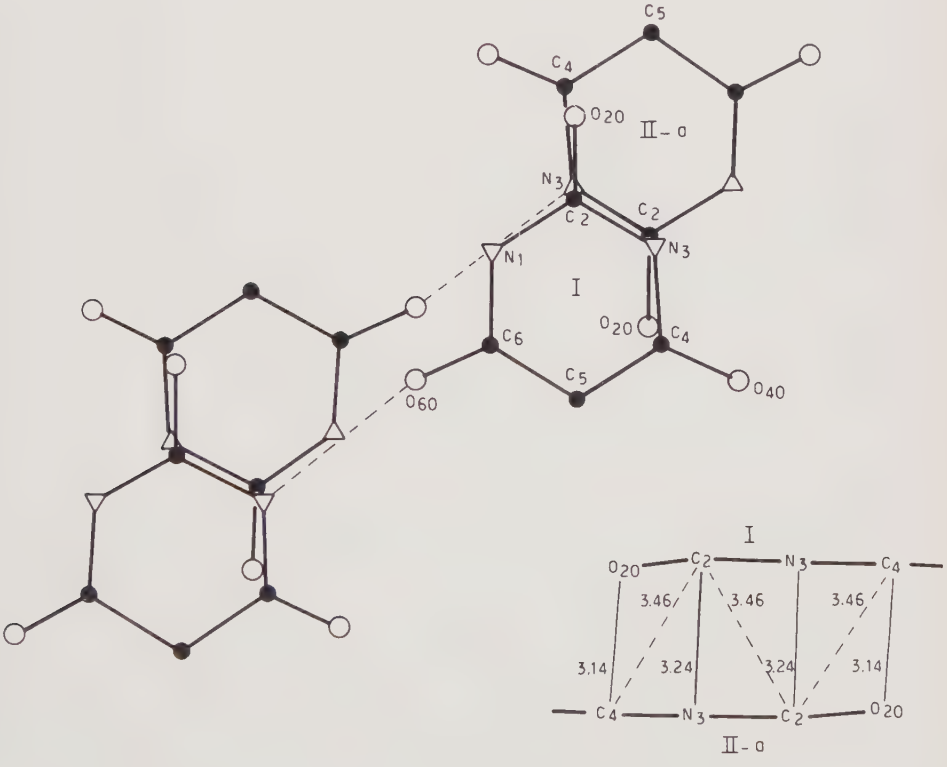


Figure 4-i : Contacts entre les noyaux barbituriques

- Environnement de l'atome d'oxygène O(20)

L'atome d'oxygène O(20), qui participe déjà à une liaison hydrogène et à un contact avec le cycle barbiturique par l'intermédiaire de son orbitale π, est également proche des groupements méthyles des molécules (II-a) et (I+a+c) :

O(20,I)-H(152,II-a) = 2,72 Å
O(20,I)-H(152,I+a+c) = 2,67
O(20,I)-C(15,I+a+c) = 3,23

Il est pratiquement équidistant de deux hydrogènes des méthyles de deux molécules différentes. Les distances sont légèrement supérieures à la somme des rayons de Van der Waals.

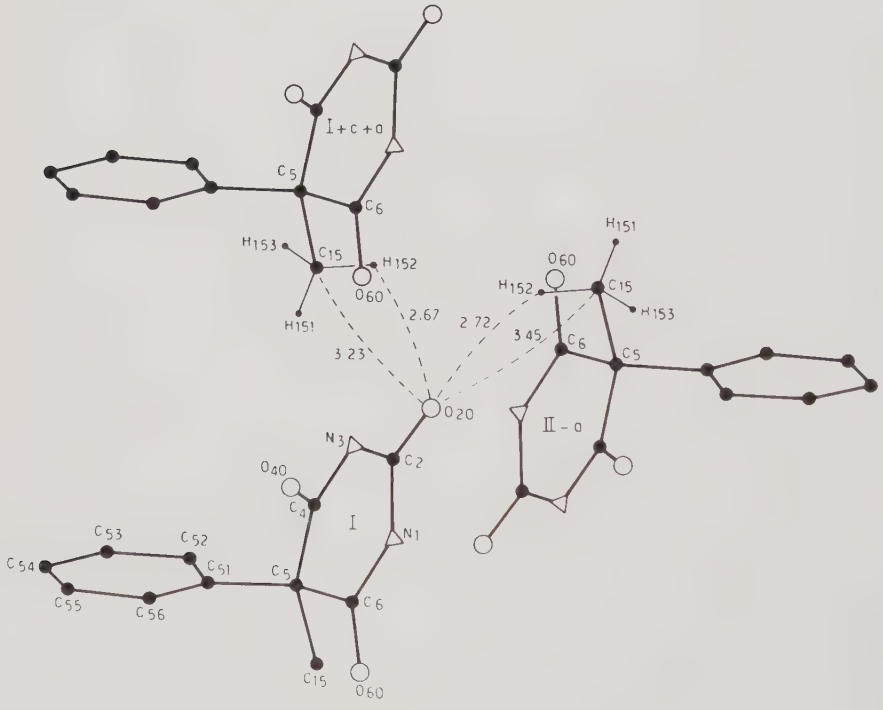


Figure 4-j : Projection des molécules (I), (II-a) et (I+a+c) suivant [100]

- Environnement de l'atome d'oxygène O(40)

L'atome d'oxygène O(40) présente un contact étroit avec l'hydrogène H(520) de la molécule (I-a). Il est également proche de l'atome H(550) de la molécule (IV).

O(40,I)-H(520,I-a) = 2,45 Å
O(40,I)-H(550,IV) = 2,70

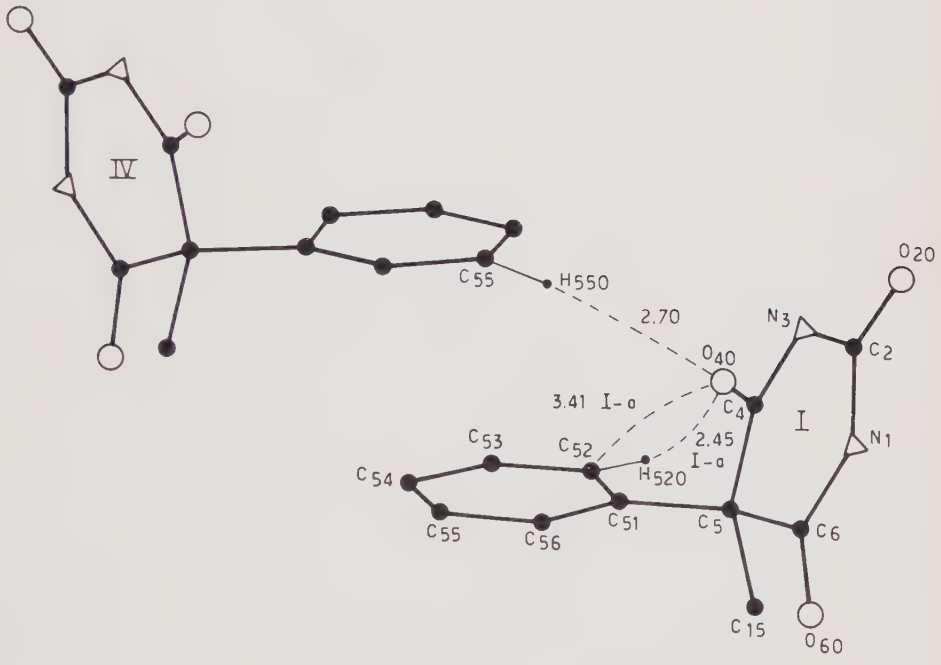


Figure 4-k : Projection des molécules (I) et (IV) suivant [100]

- Environnement de l'atome d'oxygène O(60)

Nous avons vu, dans un paragraphe précédent, que l'atome d'oxygène O(60) est engagé dans une liaison hydrogène du type N-H...O (2,90 Å). Il ne semble pas présenter d'autres contacts.

- Contacts du groupement méthyle

Seules les distances interatomiques concernant l'atome d'oxygène O(20) de la molécule (I-a-c) sont pratiquement égales à la somme des rayons de Van der Waals :

$$H(152,I)\text{-}O(20,I\text{-}a\text{-}c) = 2,67\ \text{Å}$$
$$C(15,I)\text{-}O(20,I\text{-}a\text{-}c) = 3,23$$

L'oxygène O(20) de la molécule (II-a) est également proche de l'atome d'hydrogène H(152) de la molécule (I) :

$$H(152,I)\text{-}O(20,II\text{-}a) = 2,72\ \text{Å}$$

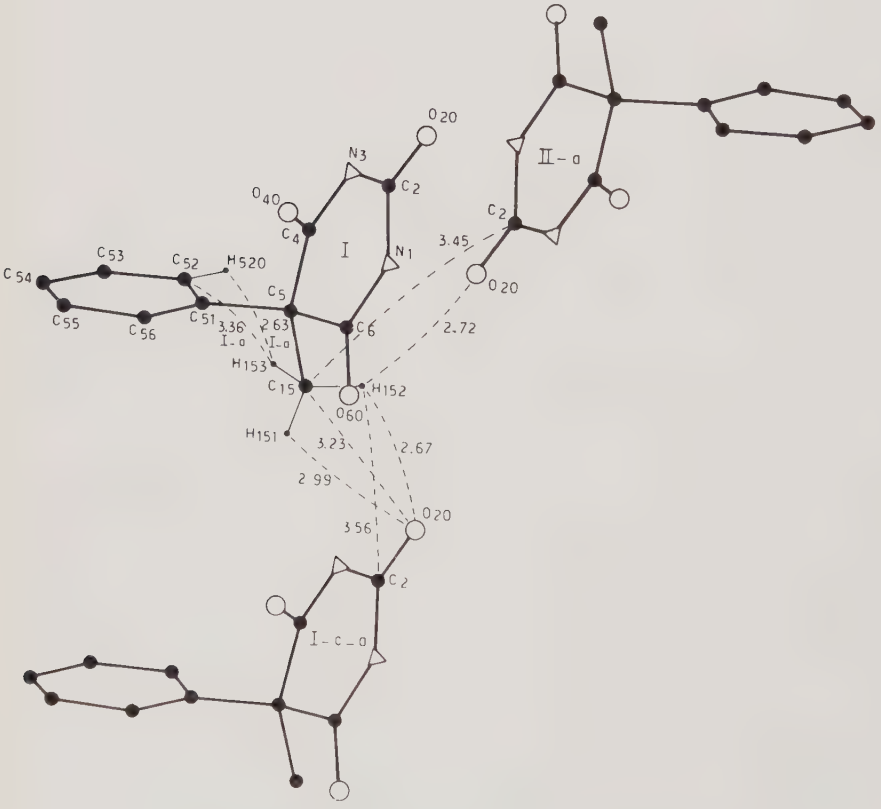


Figure 4-1 : Projection des molécules (I), (II-a) et (I-a-c) suivant [100]

- Contacts entre cycles benzéniques

Les contacts entre cycles benzéniques appartiennent à deux catégories bien distinctes :

- recouvrement partiel des cycles de deux molécules homologues par le plan de glissement c cristallographique, par l'intermédiaire des orbitales π des atomes de carbone hybridés sp_2.

C(53,I)-C(53,IV) = 3,52 Å
C(54,I)-C(53,IV) = 3,54
C(55,I)-C(55,IV) = 3,49
C(55,I)-C(56,IV) = 3,54
C(56,I)-C(55,IV) = 3,53

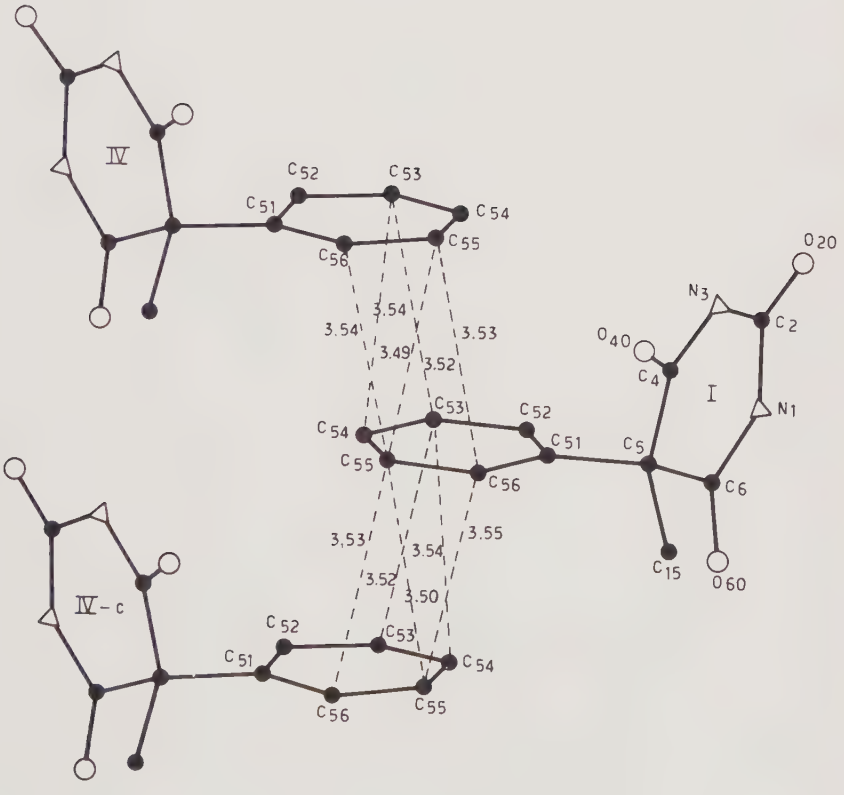


Figure 4-m : Projection des molécules (I), (IV) et (IV-c) suivant [100]

- contacts entre cycles adjacents au moyen des atomes d'hydrogène :

H(530,I)-H(560,I+a)	=	2,49 Å
C(53,I)-H(560,I+a)	=	3,02
H(530,I)-C(56,IV+a)	=	2,97
H(530,I)-H(560,IV+a)	=	2,49
H(530,I)-C(55,IV+a)	=	3,08
H(530,I)-H(550,IV+a)	=	2,62

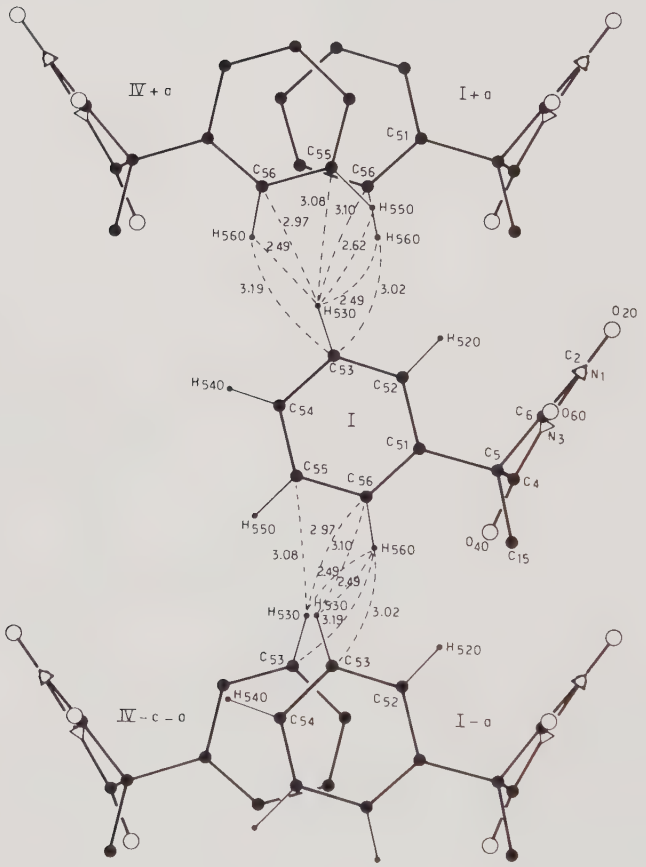


Figure 4-n : Projection des molécules (I), (I-a) et (I+a) suivant [001]

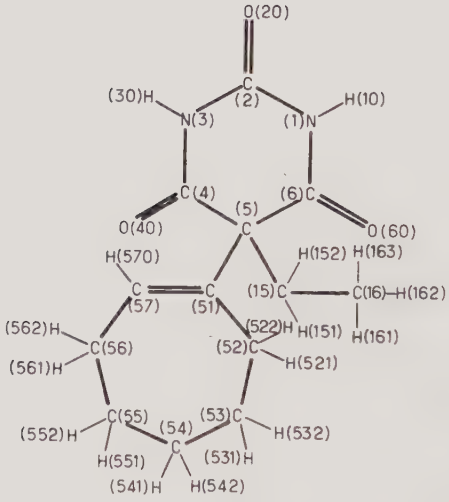
4-8-4 ORGANISATION DE LA STRUCTURE

Les molécules constituent des bimères centrosymétriques par double pont N(1)-H...O(20). Ces derniers sont alignés dans la direction [001] par la liaison hydrogène N(3)-H...O(60) et les superpositions de cycles benzéniques.

Dans les deux autres directions, il ne paraît y avoir que des contacts de Van der Waals, renforcés par le recouvrement des orbitales π au niveau de la superposition des cycles barbituriques (I et II-a).

V - L'ACIDE ETHYL-5(1-CYCLOHEPTEN-1-YL)-5 BARBITURIQUE (Médomine)

5-1 FORMULE DEVELOPPEE



5-2 ORIGINE

Nous avons utilisé le produit pharmaceutique des laboratoires Geigy .

5-3 CRISTALLISATION

La Médomine cristallise en plaquettes, par évaporation lente d'une solution d'alcool amylique .

5-4 TECHNIQUE DE MESURE

Les plaquettes cristallines ont été taillées de manière à obtenir un petit cristal à peu près cubique (dimension moyenne 0,2 mm). Les mesures ont été effectuées sur diffractomètre automatique Siemens. Aucune correction d'absorption n'a été apportée.

5-5 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

- Système monoclinique
- Groupe spatial $P2_1/c$
- Paramètres de la maille

$a = 16,210$ Å	$\sigma = 0,001$ Å	
$b = 6,8381$	" $= 0,0002$	à T = 25°C
$c = 12,4276$	" $= 0,0006$	
$\beta = 109,637$	" $= 0,002$	

- Volume de la maille : 1297 $Å^3$
- Nombre de molécules par maille : 4
- Densité calculée : $1,28_0$
- Densité mesurée* : $1,28_1$
- Nombre de réflexions observées avec la radiation λ Cu Kα : 2108
- Facteur de reliabilité final : R = 0,035
- Coefficient de compacité de la structure : K = 0,72

(*) La mesure a été effectuée par flottation dans un mélange de benzène et de bromoforme.

	x	y	z	B_i(Å^2)	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
N(1)	4506 (1)	3481 (2)	3674 (1)	2,8	26 (1)	203 (3)	51 (1)	- 54 (3)	27 (1)	-34 (2)
C(2)	4495 (1)	2550 (2)	2679 (1)	2,9	33 (1)	193 (4)	58 (1)	- 32 (3)	35 (1)	-10 (3)
O(20)	5134 (1)	2509 (2)	2388 (1)	4,4	40 (1)	348 (4)	97 (1)	-120 (3)	77 (1)	-43 (2)
N(3)	3715 (1)	1692 (2)	2062 (1)	2,9	34 (1)	212 (3)	46 (1)	- 63 (3)	28 (1)	-11 (2)
C(4)	2957 (1)	1662 (2)	2326 (1)	2,5	31 (1)	144 (3)	45 (1)	- 7 (3)	17 (1)	- 5 (2)
O(40)	2311 (1)	0862 (2)	1697 (1)	3,8	37 (1)	266 (3)	64 (1)	-105 (3)	18 (1)	-57 (2)
C(5)	2963 (1)	2672 (2)	3424 (1)	2,2	25 (1)	132 (3)	39 (1)	- 3 (3)	17 (1)	-19 (2)
C(6)	3828 (1)	3668 (2)	4069 (1)	2,1	26 (1)	120 (3)	40 (1)	19 (3)	17 (1)	- 6 (2)
O(60)	3922 (1)	4593 (1)	4947 (1)	2,5	30 (1)	173 (2)	40 (1)	- 30 (2)	22 (1)	-24 (2)
C(15)	2819 (1)	1055 (2)	4219 (1)	3,1	38 (1)	153 (3)	54 (1)	22 (3)	28 (1)	-31 (3)
C(16)	3565 (1)	-0415 (2)	4623 (1)	4,2	57 (1)	172 (4)	84 (2)	71 (4)	38 (2)	19 (3)
C(51)	2255 (1)	4262 (2)	3095 (1)	2,5	25 (1)	146 (3)	46 (1)	- 17 (3)	13 (1)	-10 (2)
C(52)	2336 (1)	5740 (2)	2224 (1)	3,5	34 (1)	187 (4)	80 (1)	67 (4)	37 (1)	17 (3)
C(53)	1561 (1)	5816 (3)	1105 (1)	4,4	53 (1)	277 (5)	68 (1)	69 (4)	31 (2)	52 (4)
C(54)	0755 (1)	6845 (2)	1193 (1)	4,6	43 (1)	250 (5)	87 (2)	36 (4)	3,2	41 (3)
C(55)	0339 (1)	5889 (3)	1984 (1)	4,2	30 (1)	247 (5)	99 (2)	- 29 (5)	8 (2)	22 (3)
C(56)	0913 (1)	5882 (3)	3246 (1)	4,2	37 (1)	284 (5)	86 (2)	- 51 (5)	39 (2)	38 (3)
C(57)	1631 (1)	4369 (2)	3551 (1)	3,2	30 (1)	224 (4)	56 (1)	- 16 (4)	24 (1)	3 (3)
H(10)	502 (1)	408 (2)	409 (1)	2,1						
H(30)	371 (1)	109 (2)	144 (1)	1,9						
H(151)	224 (1)	040 (2)	379 (1)	1,0						
H(152)	272 (1)	173 (2)	490 (1)	1,3						
H(161)	371 (1)	-092 (2)	400 (1)	3,5						
H(162)	341 (1)	-144 (2)	504 (1)	4,6						
H(163)	413 (1)	025 (2)	510 (1)	3,7						
H(521)	287 (1)	544 (2)	201 (1)	2,0						
H(522)	238 (1)	707 (2)	258 (1)	2,6						
H(531)	177 (1)	654 (2)	053 (1)	3,9						
H(532)	139 (1)	451 (2)	084 (1)	2,8						
H(541)	029 (1)	691 (2)	037 (1)	3,0						
H(542)	092 (1)	829 (2)	143 (1)	3,5						
H(551)	019 (1)	451 (2)	174 (1)	2,6						
H(552)	-021 (1)	659 (2)	194 (1)	3,0						
H(561)	119 (1)	720 (2)	347 (1)	3,0						
H(562)	053 (1)	562 (2)	375 (1)	3,1						
H(570)	163 (1)	343 (2)	412 (1)	1,8						

5-6 POSITIONS ATOMIQUES ET PARAMETRES D'AGITATION THERMIQUE

Projections de la structure

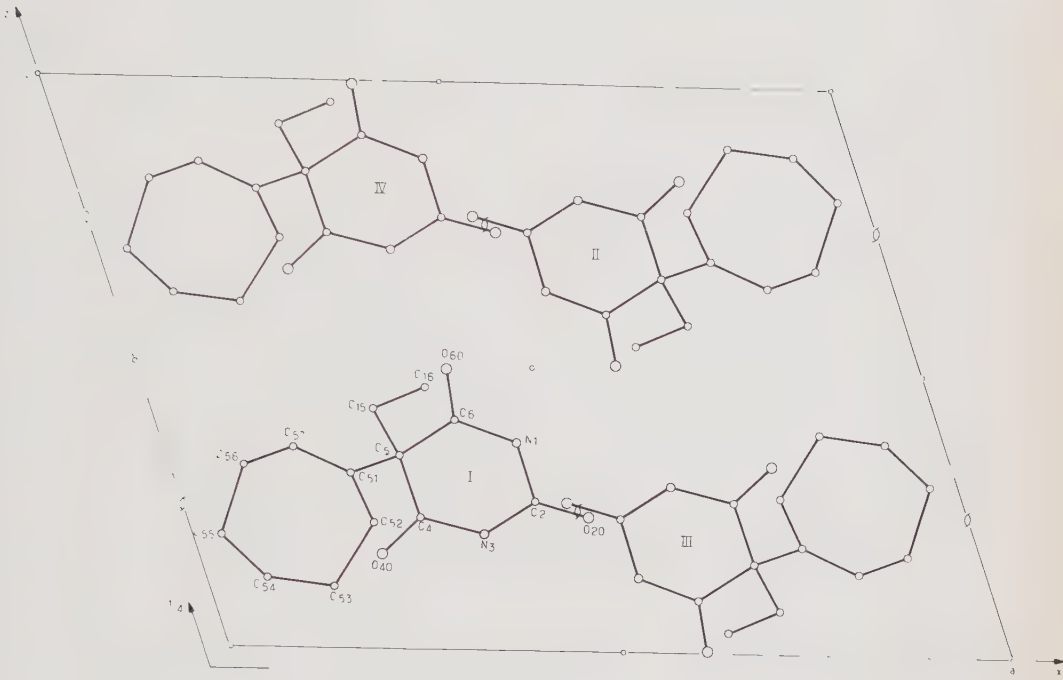


Figure 5-a : Projection suivant [010]

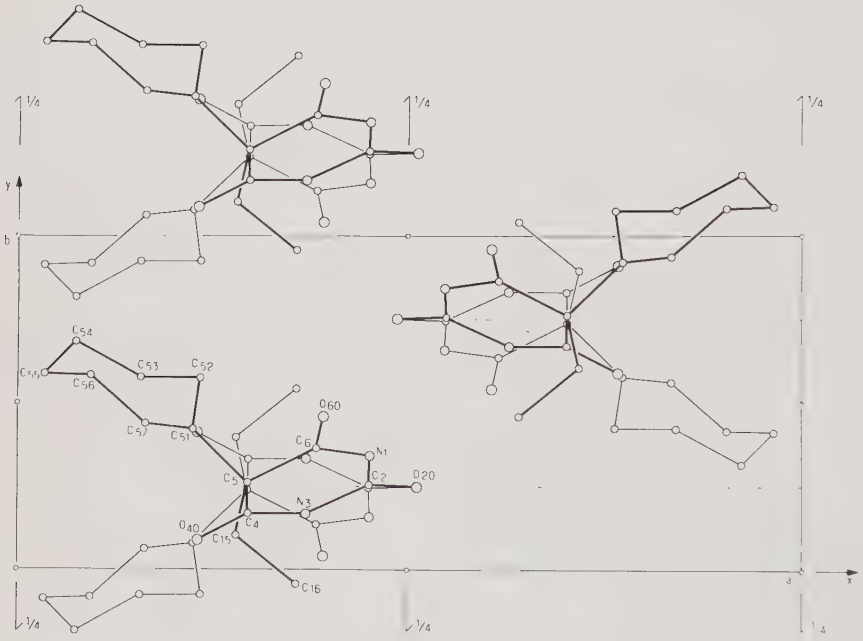


Figure 5-b : Projection suivant [001]

5-7 STEREOCHIMIE DE LA MOLECULE

5-7-1 DISTANCES ET ANGLES INTERATOMIQUES

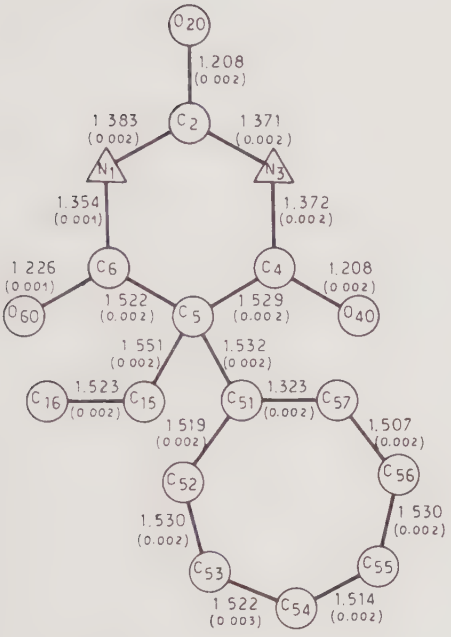


Figure 5-c : Distances interatomiques

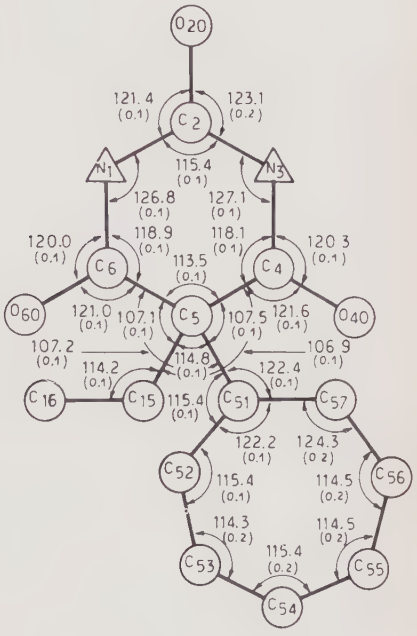


Figure 5-d : Angles de valence

N(1)-H(10) = 0,87 Å	C(2)-N(1)-H(10) = 114,9°	C(52)-C(53)-H(532) = 109,2°
N(3)-H(30) = 0,87	C(6)-N(1)-H(10) = 118,2	C(54)-C(53)-H(531) = 109,0
C(15)-H(151) = 0,98	C(2)-N(3)-H(30) = 116,1	C(54)- C(53)-H(532) = 107,2
C(15)-H(152) = 1,02	C(4)-N(3)-H(30) = 116,8	H(531)-C(53)-H(532) = 110,4
C(16)-H(161) = 0,97	C(5)-C(15)-H(151) = 106,4	C(53)-C(54)-H(541) = 108,4
C(16)-H(162) = 0,98	C(5)-C(15)-H(152) = 108,2	C(53)-C(54)-H(542) = 109,0
C(16)-H(163) = 1,02	C(16)-C(15)-H(151) = 112,0	C(55)-C(54)-H(541) = 109,3
C(52)-H(521) = 1,00	C(16)-C(15)-H(152) = 110,2	C(55)-C(54)-H(542) = 109,1
C(52)-H(522) = 1,00	H(151)-C(15)-H(152) = 105,3	H(541)-C(54)-H(542) = 105,2
C(53)-H(521) = 1,05	C(15)-C(16)-H(161) = 111,7	C(54)-C(55)-H(551) = 108,4
C(53)-H(522) = 0,96	C(15)-C(16)-H(162) = 110,8	C(54)-C(55)-H(552) = 108,7
C(54)-H(541) = 1,05	C(15)-C(16)-H(163) = 112,2	C(56)-C(55)-H(551) = 107,4
C(54)-H(542) = 1,01	H(161)-C(16)-H(162) = 109,9	C(56)-C(55)-H(552) = 107,3
C(55)-H(551) = 1,00	H(161)-C(16)-H(163) = 103,4	H(551)-C(55)-H(552) = 110,4
C(55)-H(552) = 0,99	H(162)-C(16)-H(163) = 108,6	C(55)-C(56)-H(561) = 109,5
C(56)-H(561) = 0,99	C(51)-C(52)-H(521) = 109,2	C(55)-C(56)-H(562) = 109,9
C(56)-H(562) = 1,02	C(51)-C(52)-H(522) = 107,6	C(57)-C(56)-H(561) = 109,0
C(57)-H(570) = 0,95	C(53)-C(52)-H(521) = 107,5	C(57)-C(56)-H(562) = 108,0
	C(53)-C(52)-H(522) = 107,8	H(561)-C(56)-H(562) = 105,5
	H(521)-C(52)-H(522) = 109,2	C(51)-C(57)-H(570) = 118,2
	C(52)-C(53)-H(531) = 106,7	C(56)-C(57)-H(570) = 117,5

5-7-2 LE CYCLE BARBITURIQUE

- Symétrie

Les valeurs absolues (|t|) du paramètre de Student montrent que le cycle barbiturique n'est pas rigoureusement symétrique.

A - B	A' - B'	|t|
N(1)-C(2)	C(2)-N(3)	3,9
N(3)-C(4)	N(1)-C(6)	6,3
C(5)-C(4)	C(5)-C(6)	2,4
C(2)-O(20)	C(6)-O(60)	6,6
C(2)-O(20)	C(4)-O(40)	0,0
C(4)-O(40)	C(6)-O(60)	6,6

A - B - C	A' - B' - C'	|t|
N(1)-C(2)-O(20)	N(3)-C(2)-O(20)	7,4
C(2)-N(1)-C(6)	C(2)-N(3)-C(4)	1,4
N(1)-C(6)-C(5)	N(3)-C(4)-C(5)	4,7
N(1)-C(6)-O(60)	N(3)-C(4)-O(40)	1,7
C(5)-C(6)-O(60)	C(5)-C(4)-O(40)	2,8

- Planéité

L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes N(1), C(2), N(3), C(4) et C(6) s'écrit :

$$-0,1214x + 0,8462y - 0,5187z - 0,9058 = 0$$

Les écarts des atomes à ce plan sont faibles sauf pour C(5) et pour O(60) :

N(1)	-0,014	C(4)	-0,008
C(2)	0,004	O(40)	0,006
O(20)	0,019	C(5)	-0,038
N(3)	0,007	C(6)	0,011
		O(60)	0,038

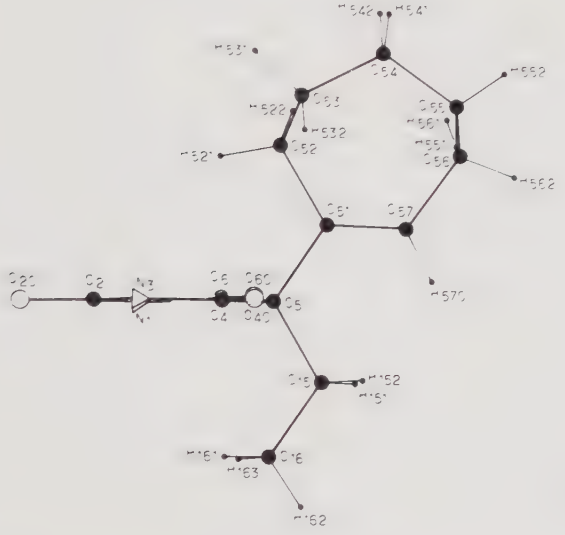


Figure 5-e : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par les atomes C(2) et C(5)

L'angle entre le plan moyen du cycle et le plan des atomes C(4), C(5), C(6) est particulièrement petit (2,9°).

5-7-3 LE CYCLE HEPTENYLE

- Distances et angles interatomiques

Le cycle heptényle est caractérisé par la présence d'une double liaison entre les atomes C(51) et C(57). La dissymétrie des longueurs de liaison est faible. Par contre, pour les angles, les différences sont plus signi-

ficatives. Le plan de pseudosymétrie passerait par le milieu de la double liaison C(51)=C(57) et l'atome C(54).

A - B	A' - B'	|t|
C(51)-C(52)	C(56)-C(57)	3,3
C(52)-C(53)	C(55)-C(56)	0,0
C(53)-C(54)	C(54)-C(55)	1,9

A - B - C	A' - B' - C'	|t|
C(52)-C(51)-C(57)	C(51)-C(57)-C(56)	9,9
C(51)-C(52)-C(53)	C(55)-C(56)-C(57)	4,0
C(52)-C(53)-C(54)	C(54)-C(55)-C(56)	0,9

- Planéité

L'équation du plan moyen des atomes C(51), C(52), C(56) et C(57) s'écrit :

$$0,3453\ x + 0,5840\ y + 0,7346\ z + 5,1888 = 0$$

Les écarts des atomes à ce plan sont :

C(51)	-0,010 Å	C(5)	-0,013 Å
C(52)	0,004	C(53)	-1,202
C(56)	-0,004	C(54)	-1,179
C(57)	0,010	C(55)	-1,226

Les atomes C(51), C(52), C(56), C(57) et C(5) sont pratiquement dans un même plan malgré la valeur élevée du χ^2 (106,4) : les carbones C(51) et C(57) sont hybridés sp_2 mais il y a une légère distorsion des liaisons.

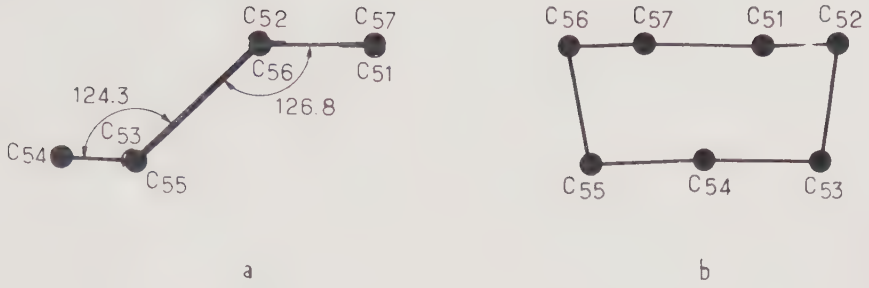


Figure 5-f : Projection du cycle heptényle sur un plan perpendiculaire au plan moyen des atomes C(51), C(52), C 56 et C(57) et passant par :

a - l'atome C(54) et le milieu de la distance C(51)-C(57)
b - les atomes C(52) et C(56)

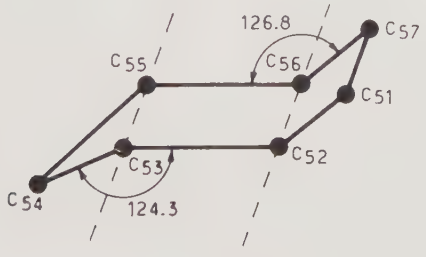
L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes C(52), C(53), C(55) et C(56) a pour expression :

$$0,0324\ x + 0,9994\ y + 0,0054\ z + 4,0403 = 0$$

Les écarts des atomes à ce plan sont les suivants :

C(52)	-0,008 Å	C(55)	-0,009 Å
C(53)	0,009	C(56)	0,008

Par conséquent, les atomes C(52), C(53), C(55) et C(56) sont sensiblement dans un même plan ($X^2 = 66,1$) et le cycle heptényle a une configuration du type "chaise" (Figure 5-f). Les angles dièdres entre les différents plans sont respectivement égaux à 126,8 et 124,3 degrés.



- Orientation

Le plan moyen des atomes C(51), C(52), C(56) et C(57) ne se confond pas exactement avec le "plan de symétrie" du cycle barbitu-

rique mais l'angle entre les deux plans est faible (5° environ).

L'hydrogène H(570) est situé entre les atomes H(151) et H(152) (Figure 5-h) :

$$H(570) - H(151) = 2,38 \text{ Å}$$
$$H(570) - H(152) = 2,07$$

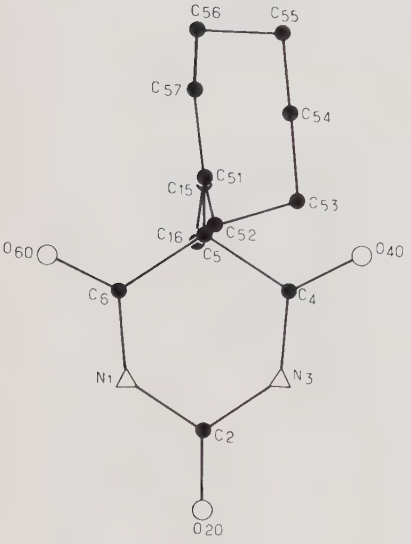


Figure 5-g : Projection de la molécule sur le plan moyen du cycle barbiturique

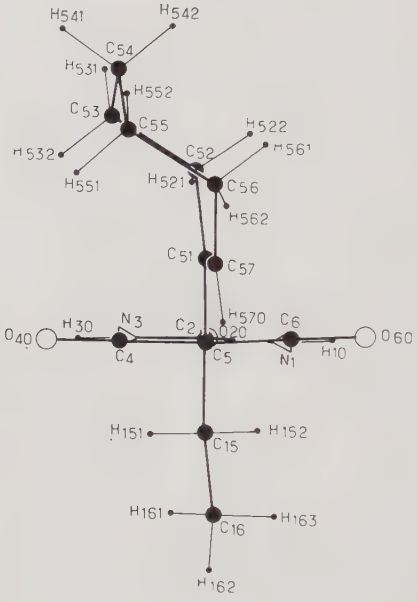


Figure 5-h : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par le milieu des liaisons N(1)-C(6) et N(3)-C(4)

5-7-4 LE GROUPEMENT ETHYLE

Le radical éthyle ne présente pas de propriétés remarquables. Il est presque situé dans le "plan de symétrie" du cycle barbiturique (Figures 5-g et 5-h), et se rapproche du plan C(5), C(51), C(52), C(56) et C(57).

C(51)-H(151)	= 2,77 Å	H(162)-H(151)	= 2,39 Å
C(51)-H(152)	= 2,74	H(162)-H(152)	= 2,43
H(161)-H(151)	= 2,48	O(40)-H(151)	= 2,65
H(163)-H(152)	= 2,45	O(60)-H(152)	= 2,75

Les atomes d'hydrogène sont dans la position décalée habituelle (Fig. 5-e et 5-h). Les plans de symétrie des tétraèdres ne coïncident pas parfaitement car le milieu cristallin introduit des déformations.

5-8 INTERACTIONS MOLECULAIRES

5-8-1 LES DISTANCES LES PLUS COURTES

O(60,I)-N(1,II)	= 2,87 Å	H(541,I)-H(562,IV+b-c)	= 2,73 Å
O(60,I)-H(10,II)	= 2,00	H(541,I)-H(551,II-a-c)	= 2,66
O(60,I)-H(30,IV)	= 2,05	H(541,I)-H(532,II-a-c)	= 2,81
O(60,I)-N(3,IV)	= 2,89	H(542,I)-H(562,III-a)	= 2,81
O(60,I)-H(162,I+b)	= 2,83	H(551,I)-H(541,II-a-c)	= 2,66
O(40,I)-H(522,I-b)	= 2,80	H(551,I)-H(552,III-a-b)	= 2,57
O(40,I)-H(542,I-b)	= 2,82	H(551,I)-H(561,III-a-b)	= 2,68
O(20,I)-H(10,III-b)	= 2,94	H(552,I)-H(570,III-a)	= 2,54
C(15,I)-H(30,IV)	= 3,28	H(552,I)-C(57,III-a)	= 2,88
H(152,I)-H(30,IV)	= 2,51	H(552,I)-C(56,III-a)	= 3,12
H(152,I)-N(3,IV)	= 2,83	H(552,I)-H(551,III-a)	= 2,57
H(152,I)-C(4,IV)	= 3,10	C(55,I)-H(551,III-a)	= 3,20
C(16,I)-H(522,I-b)	= 3,11	H(561,I)-H(531,IV+b)	= 2,55
H(161,I)-H(522,I-b)	= 2,62	H(561,I)-H(551,III-a)	= 2,68
H(522,I)-C(16,I+b)	= 3,11	H(562,I)-H(541,IV+b)	= 2,73
H(522,I)-H(161,I+b)	= 2,62	H(562,I)-H(542,III-a-b)	= 2,81
H(531,I)-H(561,IV+b-c)	= 2,55	C(56,I)-H(551,III-a)	= 3,06
H(532,I)-H(541,II-a-c)	= 2,81	H(570,I)-H(552,III-a-b)	= 2,54
		C(57,I) -H(552,III-a-b)	= 2,88

5-8-2 LES LIAISONS HYDROGENE

Seul l'atome d'oxygène O(60) participe à des liaisons hydrogène de type N-H...O. Ces dernières s'organisent de deux manières

distinctes :

- entre molécules homologues par un centre de symétrie (1/2, 1/2, 1/2).

$$O(60,I)\text{-}N(1,II) = 2,87\ \text{Å}$$
$$O(60,I)\text{-}H(10,II) = 2,00$$

L'angle C(6,I)-O(60,I)-H(10,II) égal à 127° est compatible avec une hybridation sp_2 de l'atome d'oxygène O(60). La valeur de l'angle O(60,I) - H(10,II)-N(1,II) est normale (176°).

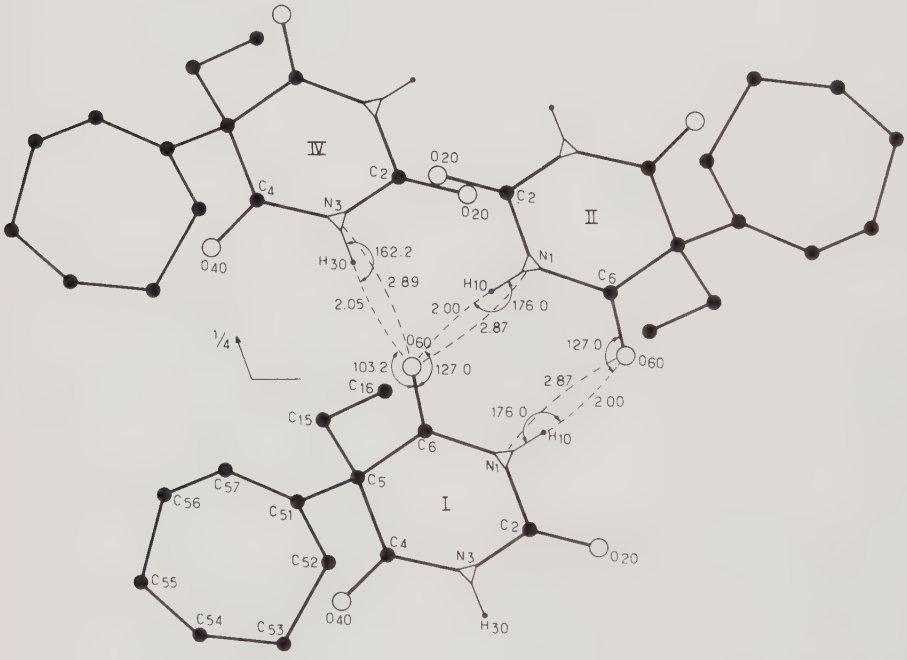


Figure 5-i : Projection des molécules (I), (II) et (IV) suivant [010]

- entre molécules homologues par un plan de glissement

O(60,I)-H(30,IV) = 2,05 Å
O(60,I)-N(3,IV) = 2,89

La valeur de l'angle O(60,I)-H(30,IV)-N(3,IV) est normale (162,2°), celle de l'angle C(6,I)-O(60,I)-H(30,IV) est quelconque (103,2°).

La liaison hydrogène double pont (entre molécules homologues par un centre de symétrie) est légèrement plus forte que l'autre.

5-8-3 LES CONTACTS DE VAN DER WAALS

- Environnement des atomes d'oxygène

Les atomes d'oxygène ne présentent pas de contacts de Van der Waals. Cette propriété remarquable de la structure cristalline de la Médomine peut, semble-t-il, être attribuée à l'encombrement stérique du cycle heptényle.

Les distances les plus courtes sont les suivantes :

O(60,I)-H(162,I+b) = 2,83 Å
O(40,I)-H(522,I-b) = 2,80
O(40,I)-H(542,I-b) = 2,82
O(20,I)-H(10,III-b) = 2,94

- Environnement du groupement éthyle

Le groupement éthyle présente un contact de faible énergie :

H(152,I)-H(30,IV) = 2,51 Å

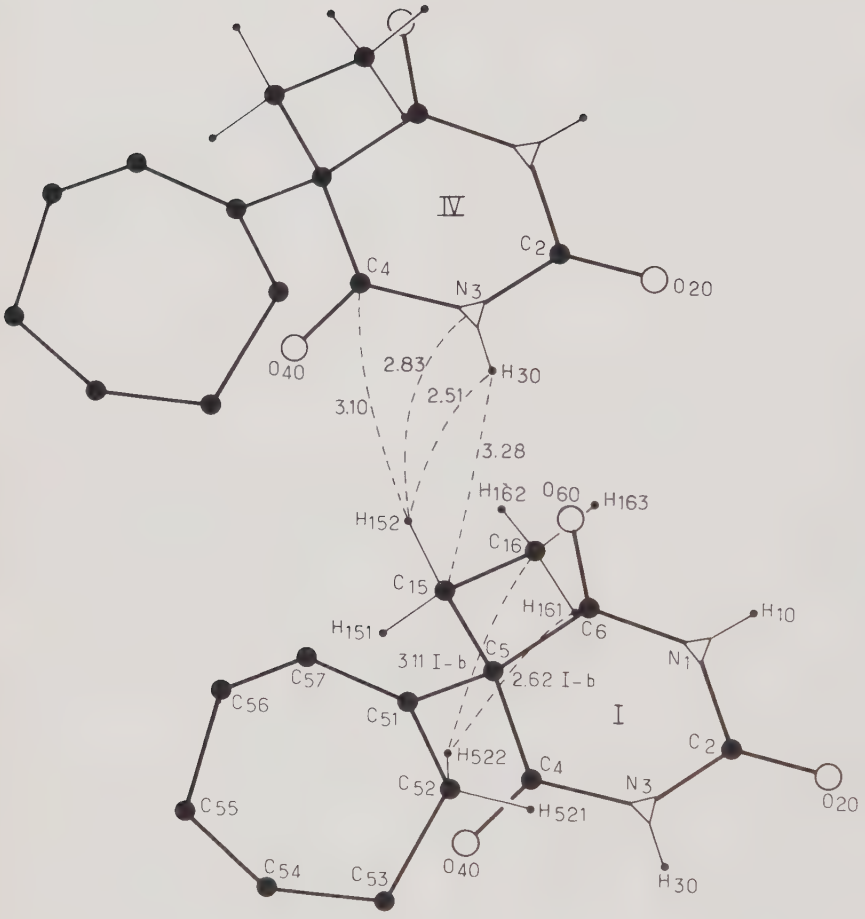


Figure 5-j : Projection des molécules (I) et (IV) suivant [010]

- Contacts entre les cycles heptényles

Les contacts de Van der Waals entre cycles heptényles sont relativement nombreux et faiblement énergétiques :

H(531,I)-H(561,IV+b-c)	= 2,55 Å	H(561,I)-H(531,IV+b)	= 2,55 Å
H(552,I)-H(570,III-a)	= 2,54	H(570,I)-H(552,III-a-b)	= 2,54
H(552,I)-H(551,III-a)	= 2,57	C(56,I)-H(551,III-a)	= 3,06
H(551,I)-H(552,III-a-b)	= 2,57	C(57,I)-H(552,III-a-b)	= 2,88

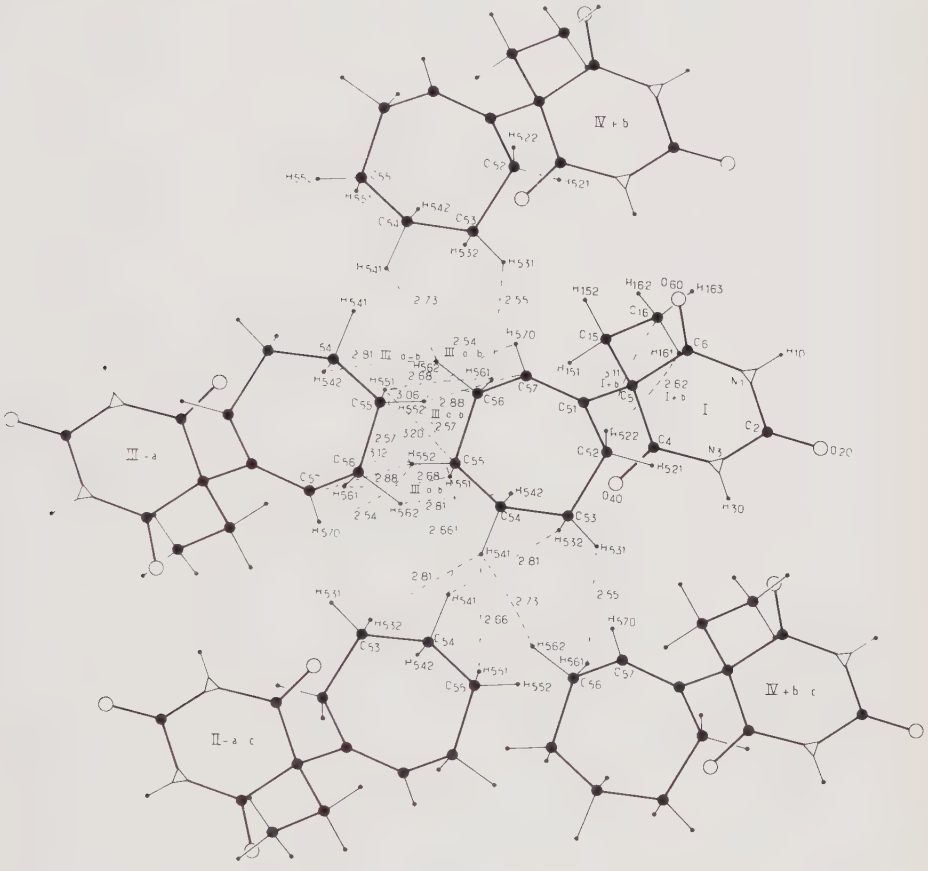


Figure 5-k : Projection des molécules (I), (II-a-c), (III-a), (IV+b) et (IV+b-c) suivant [010]

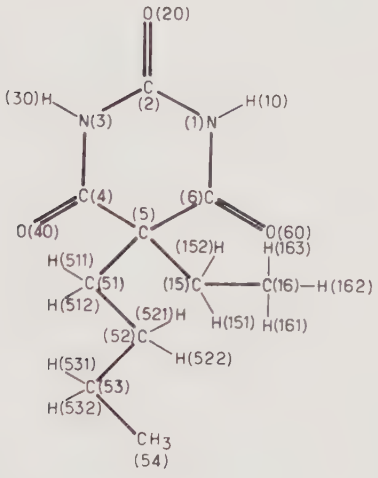
5-8-4 ORGANISATION DE LA STRUCTURE

La cohésion cristalline suivant [001] est surtout assurée par les liaisons hydrogène. Il n'est donc pas surprenant que l'axe d'allongement du cristal soit c. Suivant [100], la solidité de l'édifice cristallin est due à l'action conjuguée des liaisons hydrogène et des contacts de Van der Waals. Par contre, suivant [010], il existe peu de contacts d'où une morphologie cristalline en plaquettes.

VI - L'ACIDE ETHYL-5 BUTYL - 5 BARBITURIQUE

(Sonéryl)

6-1 FORMULE DEVELOPPEE



6-2 ORIGINE

La Société Parisienne d'Expansion Chimique (SPECIA) nous a fourni le produit pur.

6-3 CRISTALLISATION

Par sublimation du produit brut, nous avons obtenu de longues aiguilles limpides.

6-4 TECHNIQUE DE MESURE

L'obtention de petits cristaux (dimension moyenne de l'ordre de 0,2 mm) s'est avérée extrêmement difficile . En effet, un plan de clivage (1 0 0) très facile, parallèle à la direction d'allongement des aiguilles [001] , a rendu la taille des cristaux particulièrement délicate. Les données ont été recueillies à partir d'un diffractomètre automatique Siemens. Aucune correction d'absorption n'a été effectuée.

6-5 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

- Système monoclinique - groupe spatial C 2/c
- Paramètres de la maille

$a = 21,275$ Å	$\sigma = 0,005$ Å	
$b = 11,226$	$\sigma = 0,007$	à T = 25°C
$c = 10,271$	$\sigma = 0,003$	
$\beta = 96,98°$	$\sigma = 0,04°$	

- Volume de la maille : 2440 $Å^3$
- Nombre de molécules par maille : 8
- Densité calculée : 1,15
- Densité mesurée (*) : 1,13
- Nombre de réflexions observées avec la radiation $\lambda CuK\alpha$: 1023
- Facteur de reliabilité final : R = 0,072
- Coefficient de compacité de la structure : K = 0,65

(*) La mesure a été effectuée par flottation dans un mélange de benzène et de bromoforme.

	x	y	z	$(B_i\ Å^2)$	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
N(1)	4291 (2)	6628 (4)	6111 (4)	4,2	23 (1)	176 (5)	94 (5)	13 (7)	21 (3)	23 (3)
C(2)	4824 (2)	6491 (5)	5513 (4)	4,6	21 (1)	159 (6)	82 (5)	2 (9)	11 (3)	14 (4)
O(20)	5340 (1)	6346 (4)	6128 (3)	5,5	20 (1)	256 (6)	98 (4)	- 2 (7)	5 (2)	22 (3)
N(3)	4746 (1)	6496 (4)	4180 (4)	4,1	20 (1)	194 (6)	83 (5)	6 (8)	16 (3)	17 (3)
C(4)	4182 (2)	6554 (5)	3382 (5)	4,6	21 (1)	197 (7)	82 (6)	18 (10)	16 (3)	12 (4)
O(40)	4168 (2)	6430 (4)	2215 (3)	5,5	25 (1)	316 (7)	65 (4)	1 (8)	14 (3)	17 (4)
C(5)	3592 (2)	6860 (6)	4014 (5)	4,5	21 (1)	222 (8)	94 (6)	16 (10)	15 (4)	33 (5)
C(6)	3689 (2)	6820 (6)	5499 (5)	5,5	23 (1)	231 (9)	100 (6)	- 2 (11)	19 (4)	51 (5)
O(60)	3261 (2)	6962 (5)	6144 (4)	6,8	28 (1)	390 (9)	114 (5)	-12 (10)	35 (3)	83 (5)
C(15)	3052 (2)	6006 (7)	3508 (6)	6,0	20 (1)	307 (11)	151 (8)	-48 (15)	19 (4)	12 (6)
C(16)	3148 (3)	4724 (8)	4011 (8)	8,3	33 (2)	275 (12)	281 (13)	-47 (19)	30 (7)	-17 (7)
C(51)	3396 (3)	8131 (7)	3598 (7)	7,9	41 (2)	267 (11)	162 (9)	72 (15)	22 (6)	71 (7)
C(52)	3886 (4)	9073 (8)	4032 (9)	11,3	76 (3)	198 (11)	332 (18)	41 (21)	8 (2)	94 (10)
C(53)	3610	0281	3634	21,8	154 (9)	296 (19)	450 (30)	100 (30)	-150 (20)	130 (20)
C(54)	3945	1174	4560	28,2	310 (20)	217 (20)	830 (60)	54 (5)	90 (60)	-70 (30)
H(10)	130	660	710	-						
H(30)	509 (2)	644 (4)	372	4,3						
H(151)	264 (3)	645 (5)	372 (6)	6,6						
H(152)	304 (3)	601 (5)	246 (6)	7,6						
H(511)	285	826	388	-						
H(512)	333 (2)	808 (5)	254 (6)	6,1						
H(521)	427	892	358	-						
H(522)	398	904	501	-						
H(161)	271 (3)	425 (7)	383 (8)	11,04						
H(162)	328	480	510	-						
H(163)	352	437	365	-						
H(531)	310	030	375	-						
H(532)	360	040	270	-						

6-6 POSITIONS ATOMIQUES ET PARAMETRES D'AGITATION THERMIQUE

Les écarts-type sur le dernier chiffre significatif sont indiqués entre parenthèses. Leur omission indique que le paramètre considéré n'a pas été affiné par moindres carrés. La position du carbone C(54) est incertaine. Il semble être animé d'un mouvement de rotation autour de l'axe C(52)-C(53) d'amplitude égale à 120° environ. La position que nous avons donnée est par conséquent une position moyenne. Elle correspond d'ailleurs à un maximum de densité électronique assez flou sur des synthèses de Fourier effectuées à partir d'un facteur de reliabilité égal à 0,09. Etant donné l'agitation thermique considérable du carbone C(53), il est évident que les positions des atomes d'hydrogène H(531) et H(532) n'ont pas été obtenues à partir des sections de densité électronique : ils ont été placés théoriquement.

Projections de la structure

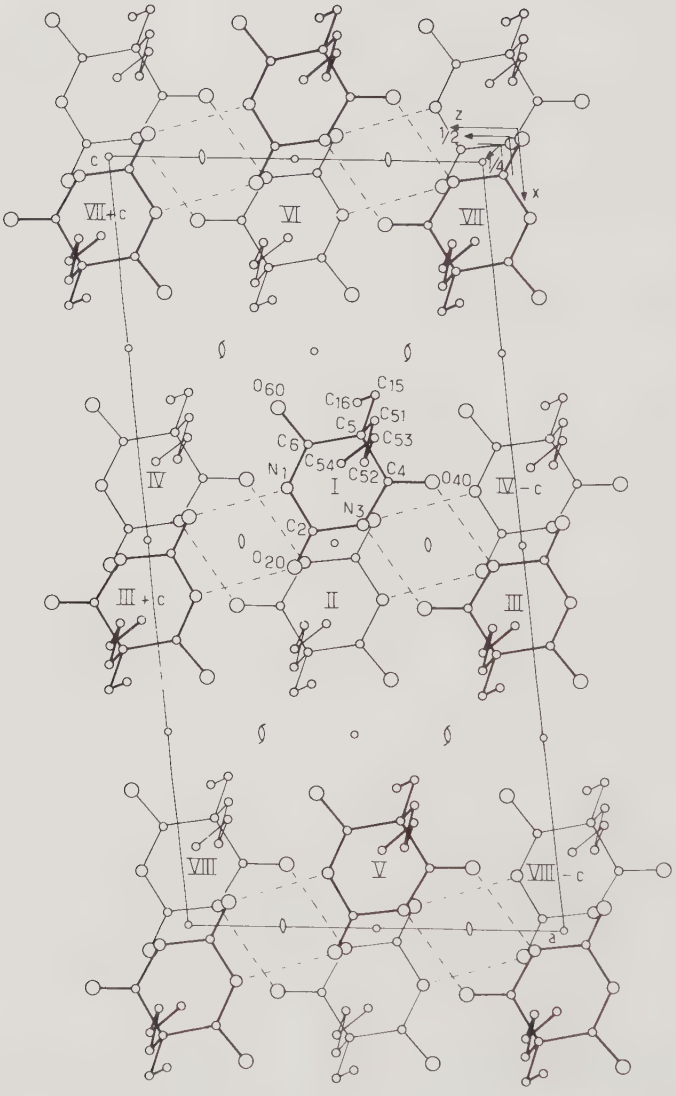


Figure 6-a : Projection suivant [010]

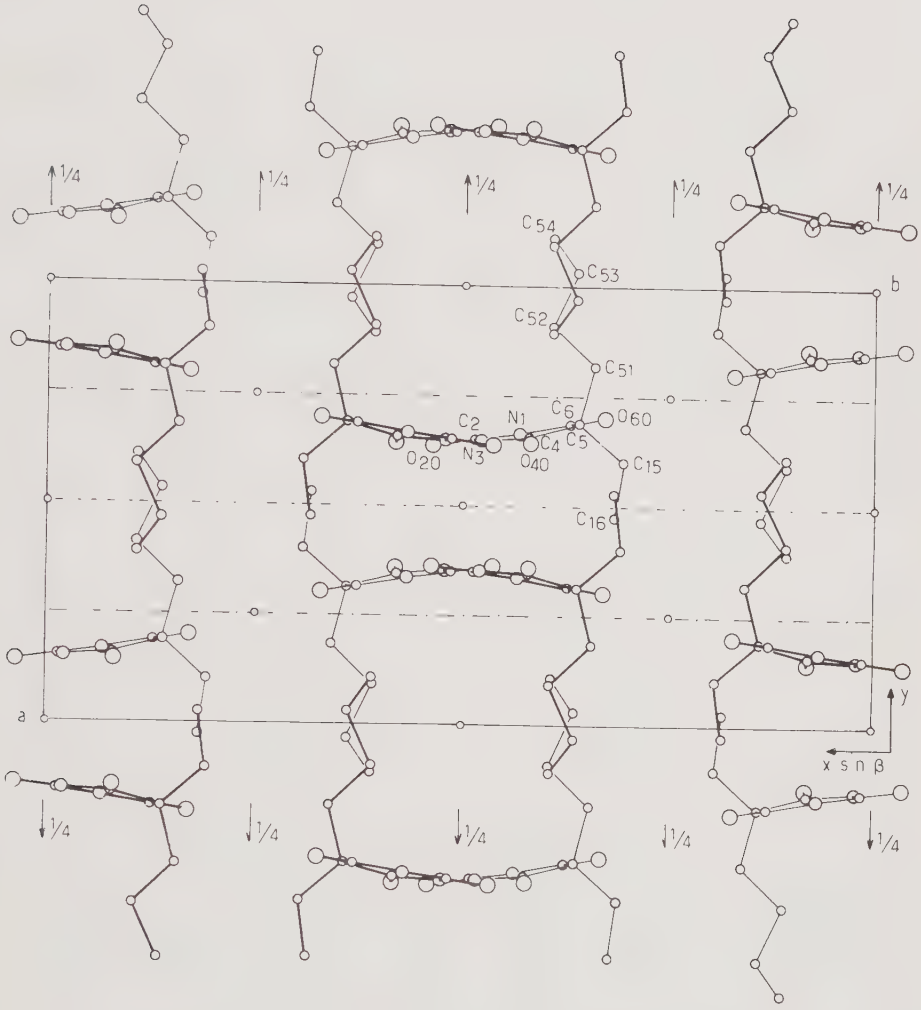


Figure 6-b : Projection suivant [001]

6-7 STEREOCHIMIE DE LA MOLECULE

6-7-1 DISTANCES ET ANGLES INTERATOMIQUES

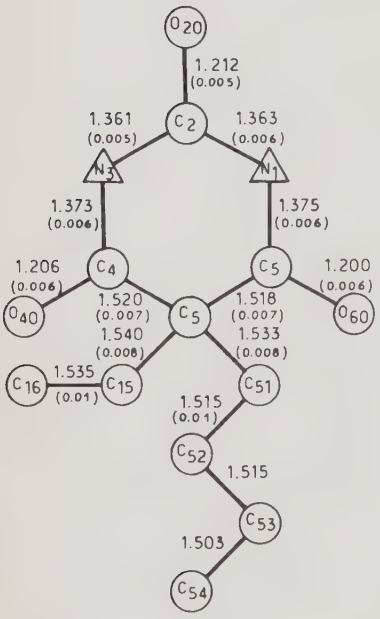


Figure 6-c : Distances interatomiques

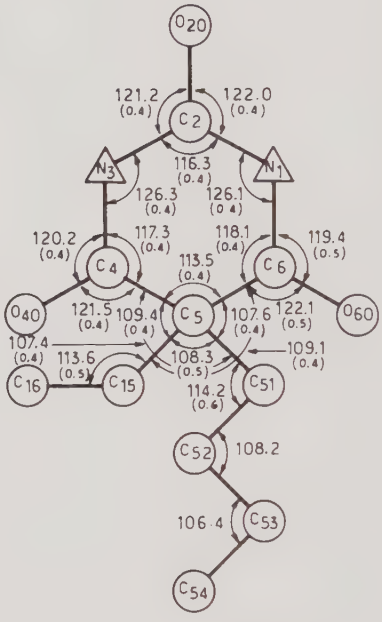


Figure 6-d : Angles interatomiques

C(15)-H(151)	= 1,06 Å	H(151)-C(15)-C(5)	= 103,5°	H(511)-C(51)-H(512)	= 103,2°
C(15)-H(152)	= 1,07	H(152)-C(15)-C(5)	= 105,4	H(511)-C(51)-C(52)	= 118,2
C(16)-H(161)	= 1,07	H(151)-C(15)-H(152)	= 106,2	H(512)-C(51)-C(52)	= 109,5
C(16)-H(162)	= 1,12	H(151)-C(15)-C(16)	= 117,0	H(521)-C(52)-C(51)	= 108,2
C(16)-H(163)	1,00	H(152)-C(15)-C(16)	108,6	H(522)-C(52)-C(51)	108,2
C(51)-H(511)	= 1,00	H(161)-C(16)-C(15)	= 109,3	H(521)-C(52)-H(522)	= 112,5
C(51)-H(512)	= 1,08	H(162)-C(16)-C(15)	= 105,5	H(521)-C(52)-C(53)	= 109,3
C(52)-H(521)	1,00	H(163)-C(16)-C(15)	= 109,2	H(522)-C(52)-C(53)	= 109,2
C(52)-H(522)	= 1,00	H(161)-C(16)-H(162)	= 108,3	H(531)-C(53)-C(52)	= 110,0
C(53)-H(531)	= 1,11	H(161)-C(16)-H(163)	= 116,3	H(532)-C(53)-C(52)	= 110,4
C(53)-H(532)	= 0,97	H(162)-C(16)-H(163)	= 106,3	H(531)-C(53)-H(532)	= 101,3
		H(511)-C(51)-C(5)	= 105,5	H(531)-C(53)-C(54)	= 108,2
		H(512)-C(51)-C(5)	= 103,2	H(532)-C(53)-C(54)	= 119,2

6-7-2 LE CYCLE BARBITURIQUE

- Symétrie

La comparaison des différentes valeurs des angles et des distances interatomiques montre qu'il y a symétrie (test de Student).

A - B	A' - B'	|t|
N(1)-C(2)	C(2)-N(3)	0,2
N(3)-C(4)	C(6)-N(1)	0,2
C(4)-C(5)	C(5)-C(6)	0,2
C(2)-O(20)	C(4)-O(40)	0,8
C(2)-O(20)	C(6)-O(60)	0,8
C(4)-O(40)	C(6)-O(60)	0,6

A - B - C	A' - B' - C'	|t|
C(2)-N(3)-C(4)	C(6)-N(1)-C(2)	0,4
N(3)-C(4)-C(5)	C(5)-C(6)-N(1)	1,3
N(1)-C(6)-O(60)	N(3)-C(4)-O(40)	1,3
C(5)-C(4)-O(40)	C(5)-C(6)-O(60)	0,8
N(1)-C(2)-O(20)	O(20)-C(2)-N(3)	1,2

- Planéité

L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes N(1), C(2), N(3), C(4), C(6) s'écrit :

$$0,146\,x + 0,990\,y - 0,023\,z - 8,477 = 0$$

Les écarts des différents atomes du cycle à ce plan sont les suivants :

N(1)	-0,03 Å	N(3)	0,04 Å	C(5)	0,09 Å
C(2)	0,00	C(4)	-0,03	C(6)	0,02
O(20)	-0,02	O(40)	-0,13	O(60)	0,02

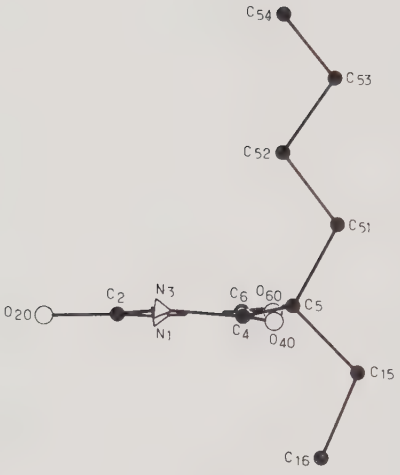


Figure 6-e : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par les atomes C(2) et C(5)

Le calcul du test de Pearson permet d'affirmer que le cycle barbiturique n'est pas plan (hybridation sp_3 du carbone C(5)). L'angle entre le plan des atomes C(4), C(5) et C(6) et le plan moyen du cycle est de 7°.

6-7-3 LE GROUPEMENT BUTYLE

L'agitation thermique considérable des carbones C(53) et C(54) ne permet pas une étude précise de l'extrémité de la chaîne butyle à température ordinaire. En plaçant les atomes d'hydrogène H(531) et H(532) (Figure 6-f) en position théorique, on peut seulement affirmer que les résultats obtenus ne sont pas incohérents :

H(531)-H(511)	=	2,23 Å
H(531)-H(512)	=	2,85
H(532)-H(512)	=	2,67
H(521)-H(532)	=	2,30
H(522)-H(531)	=	2,57

Dans la mesure où la position moyenne du carbone C(54) est bien celle déterminée par l'expérience, on pourrait admettre grossièrement que le groupement méthylène C(53) est dans une configuration intermédiaire entre la forme décalée ("staggered") et la forme éclipsée ("eclipsed").

Par contre, les groupements méthylènes C(51) et C(52) présentent une configuration décalée :

H(511)-H(522) = 2,38 Å
H(512)-H(521) = 2,35

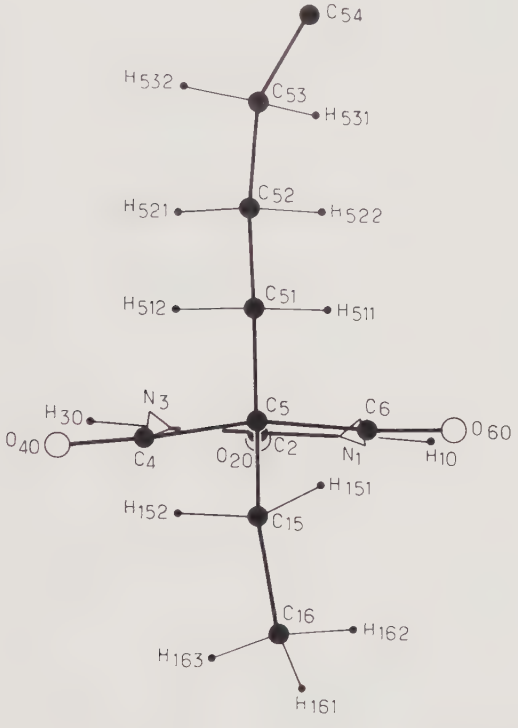


Figure 6-f : Projection de la molécule sur un plan perpendiculaire au plan moyen du cycle barbiturique et passant par les atomes N(1) et N(3)

6-7-4 LE GROUPEMENT ETHYLE

Le groupement éthyle est classique. Le méthyle C(16) est dans la configuration décalée habituelle (Figure 6-f).

H(161)-H(151) = 2,49 Å
H(161)-H(152) = 2,57

Les distances H(151)-H(511) = 2,24 Å et H(152)-H(512) = 2,41 Å montrent que la chaîne éthyle s'écarte sensiblement du "plan de symétrie" du cycle barbiturique (Figure 6-f).

6-8 INTERACTIONS MOLECULAIRES

6-8-1 LES DISTANCES LES PLUS COURTES

N(3,I)-O(40,III)	= 2,86 Å	O(60,I)-H(511,VI+b)	= 2,67 Å
N(1,I)-O(20,III+c)	= 2,87	O(60,I)-H(512,VI+b)	= 3,79
O(20,I)-C(2,II)	= 3,60	O(60,I)-C(15,VI+b)	= 3,66
O(20,I)-N(3,II)	= 3,21	O(60,I)-H(151,VI+b)	= 2,62
O(20,I)-C(4,II)	= 3,43	O(60,I)-H(152,VI+b)	= 3,98
O(20,I)-C(16,II)	= 3,45	C(15,I)-O(60,VI+b)	= 3,66
O(20,I)-H(163,II)	= 2,53	H(151,I)-O(60,VI+b)	= 2,62
O(20,I)-C(54,II+b)	= 3,29	H(152,I)-O(60,VI+b)	= 3,98
O(40,I)-C(54,IV+b-c)	= 3,82	C(16,I)-O(20,II)	= 3,45
O(60,I)-H(163,IV)	= 2,97	H(162,I)-O(20,II)	= 3,57
O(60,I)-H(161,IV)	= 3,41	H(163,I)-O(20,II)	= 2,53
O(60,I)-C(15,IV)	= 3,53	H(162,I)-H(152,IV)	= 2,70
O(60,I)-C(51,VI+b)	= 3,57	H(162,I)-C(15,IV)	= 3,70

6-8-2 LES LIAISONS HYDROGENE

Les liaisons hydrogène sont du type N-H...O et concernent les atomes d'oxygène O(20) et O(40). Elles s'organisent entre molécules symétriques par rapport à un axe binaire et forment des enchaînements parallèles à la direction [001] :

N(3,I)-O(40,III) = 2,86 Å
N(1,I)-O(20,III+c) = 2,87

Les valeurs des angles O(40,I)-H(30,III)-N(3,III) = 176° et O(20,I)-H(10,III+c)-N(1,III+c) = 156° montrent que l'oxygène O(20) ne joue pas exactement le même rôle que l'oxygène O(40) : C(2)-O(20)-H(10) = 134° et C(4)-O(40)-H(30) = 124°.
Les atomes d'oxygène O(20) et O(40) semblent posséder un mode d'hybridation de type sp_2 :

C(4,I)-O(40,I)-H(30,III) = 124°
C(2,I)-O(20,I)-H(10,III+c) = 134

Enfin, les cycles barbituriques liés par pont hydrogène ne sont pas coplanaires. L'angle entre les plans moyens formés par les

atomes H(30), N(3), C(4), O(40) des molécules (I) et (III) (14°) est semblable à celui des plans des atomes H(10), N(1), C(2), O(20) des molécules (I) et (III+c) : 16°.

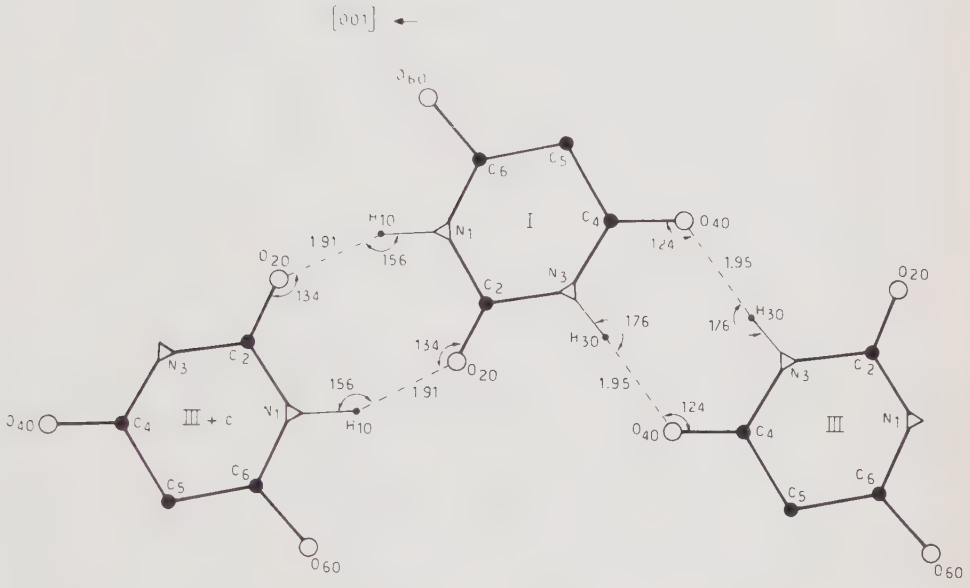


Figure 6-g : Projection des cycles barbituriques des molécules (I), (III) et (III+c) suivant [010]

6-8-3 LES CONTACTS DE VAN DER WAALS

- Environnement des atomes d'oxygène O(20) et O(40)

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que ces deux atomes participent déjà à des liaisons hydrogène double pont. Seul l'oxygène O(20) présente une interaction de Van der Waals :

$$O(20,I)\text{-}H(163,II) = 2{,}53\ \text{Å}$$

Il serait, de plus, en contact avec le méthyle C(54) de la molécule (II+b)(*) :

$$O(20,I)-C(54,II+b) = 3,29 \text{ Å}$$

Par contre, l'oxygène O(40) ne présenterait pas de contacts remarquables. (O(40,I)-C(54,IV+b-c) = 3,82 Å)).

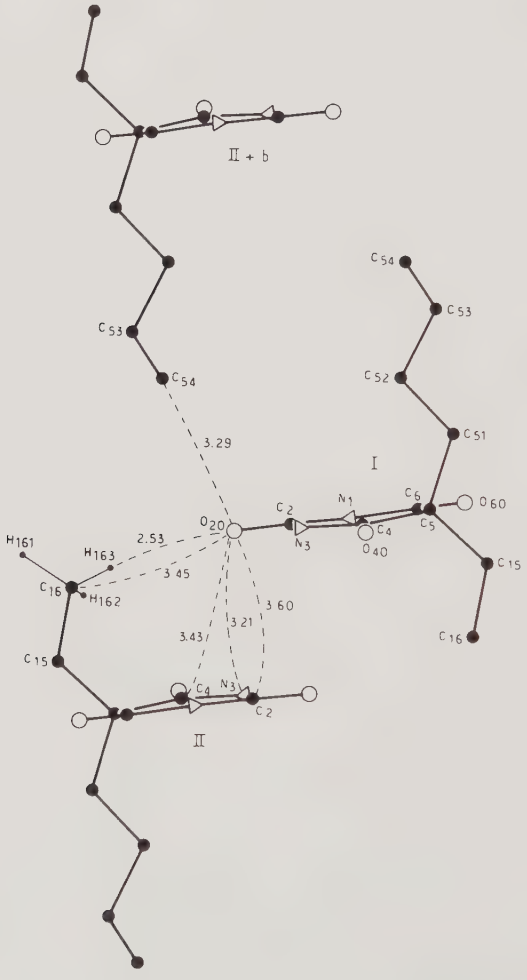


Figure 6-h : Projection des molécules (I), (II) et (II+b) suivant [001]

(*) Ce carbone méthylé a une position assez incertaine : cette distance 3,29 Å correspond à la position apparemment la plus probable du méthyle.

- Environnement de l'atome d'oxygène O(60)

L'oxygène O(60) entre en contact avec les atomes d'hydrogène H(151) et H(511) de la molécule (VI+b) :

O(60,I)-H(151,VI+b) = 2,62 Å
O(60,I)-H(511,VI+b) = 2,67

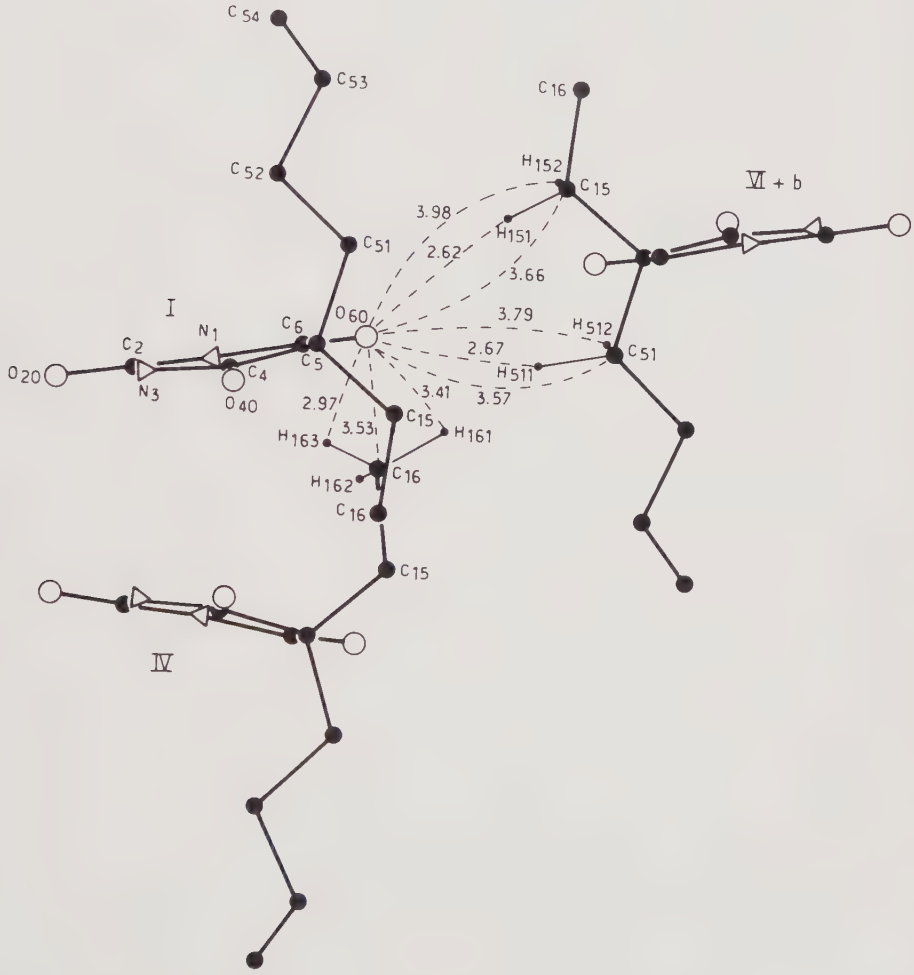


Figure 6-i : Projection des molécules (I), (IV) et (VI+b) suivant [001]

- Contacts du groupement éthyle

Les interactions de Van der Waals du groupement éthyle sont peu nombreuses :

(méthylène)	H(151,I)-O(60,VI+b)	= 2,62 Å
(méthyle)	H(163,I)-O(20,II)	= 2,53

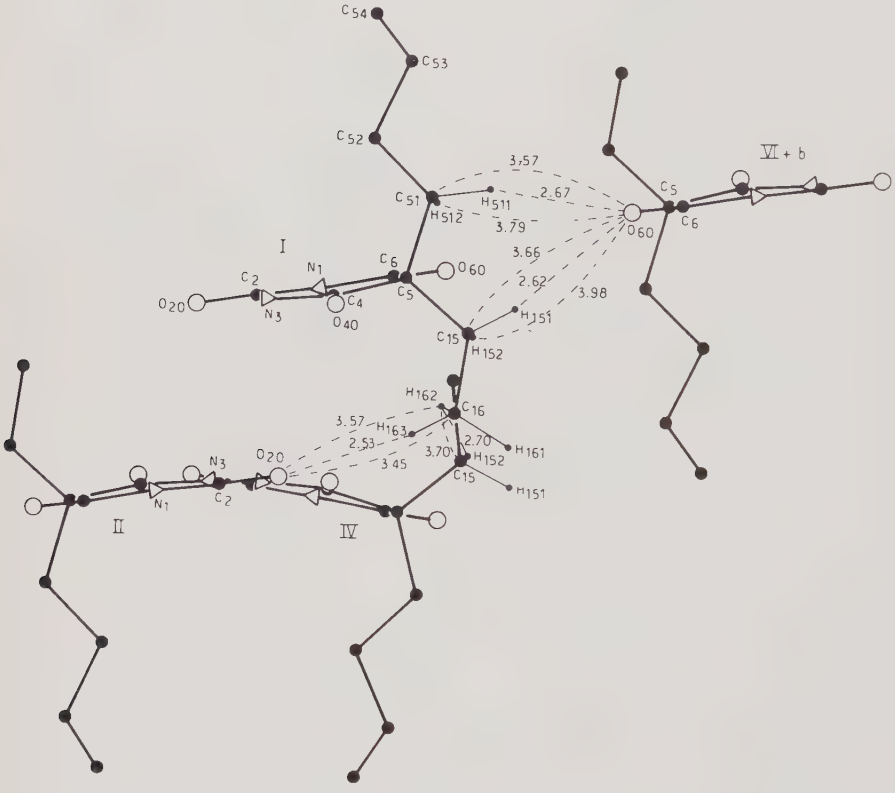


Figure 6-j : Projection des molécules (I), (II), (IV) et (VI+b) suivant [001]

- Contacts de la chaîne butyle

La position du carbone C(54) étant incertaine, nous ne ferons aucune hypothèse sur son environnement. Celle des atomes C(52) et C(53) est connue sans ambiguïté. Or, il faut noter que le seul contact de la chaîne butyle a lieu entre l'hydrogène H(511) de la molécule (I) et l'oxygène O(60) de la molécule (VI+b) (Figure 6-j) :

$$H(511,I)-O(60,VI+b) = 2,67 \text{ Å}$$

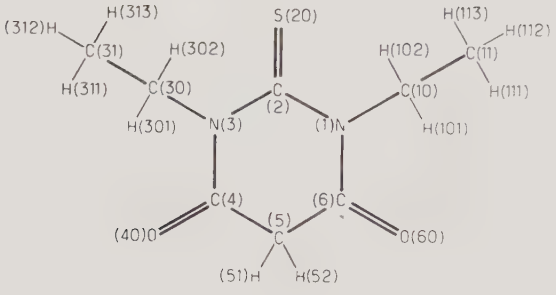
Le petit nombre de contacts de Van der Waals de la chaîne butyle pourrait expliquer son agitation thermique considérable.

6-8-4 ORGANISATION DE LA STRUCTURE

L'organisation de la structure est tout à fait semblable à celle du cyclobarbital (paragraphe II). Nous signalerons cependant que le clivage (100) est encore plus facile dans le cas du sonéryl.

VII - L'ACIDE DIETHYL-1,3 THIO-2 BARBITURIQUE

7-1 FORMULE DEVELOPPEE



7-2 ORIGINE

Le produit nous a été fourni par "Koch-Light Laboratories LT D - England".

7-3 CRISTALLISATION

L'évaporation d'une solution d'eau et d'alcool éthylique laisse déposer des cristaux prismatiques limpides. Pour éviter leur altération, il est nécessaire de/les sécher rapidement sur papier filtre dès que leur taille est suffisante.

7-4 TECHNIQUE DE MESURE

Les mesures ont été effectuées sur petit cristal (cube de 0,2 mm de côté) et sur diffractomètre automatique Siemens. Aucune correction

d'absorption n'a été faite, étant donné les faibles dimensions du cristal.

7-5 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES

- Système orthorhombique
- Groupe spatial $P2_12_12_1$
- Paramètres de la maille

a = 21,0787 Å	σ = 0,0004 Å	
b = 9,4437	" = 0,0002	à T = 25°C
c = 4,8749	" = 0,0001	

- Volume de la maille : 970 $Å^3$
- Nombre de molécules par maille : 4
- Densité calculée : $1,37_1$
- Densité mesurée (*) : $1,37_1$
- Nombre de réflexions observées avec la radiation $\lambda CuK\alpha$: 1069
- Facteur de reliabilité final : R = 0,031
- Coefficient de compacité de la structure : K = 0,67

(*) La mesure a été effectuée, dans un mélange de bromoforme et de benzène, par flottation.

	x	y	z	Bi(Å^2)	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
N(1)	3890 (1)	3187 (2)	7192 (4)	1,8	14 (1)	65 (2)	277 (10)	37 (9)	21 (4)	- 1 (1)
C(2)	3730 (1)	4489 (3)	8258 (5)	1,8	12 (1)	77 (3)	250 (10)	14 (11)	-23 (4)	0 (2)
S(20)	3160 (1)	4694 (1)	0576 (2)	2,5	77 (1)	104 (1)	322 (3)	-14 (3)	54 (1)	1 (1)
N(3)	4081 (1)	5626 (2)	7274 (4)	1,7	13 (1)	69 (2)	288 (10)	-19 (9)	15 (4)	1 (2)
C(4)	4542 (1)	5508 (3)	5268 (5)	2,0	13 (1)	78 (3)	293 (11)	39 (11)	9 (4)	- 1 (2)
O(40)	4814 (1)	6634 (2)	4503 (5)	2,9	21 (1)	77 (2)	470 (11)	62 (9)	51 (4)	-13 (2)
C(5)	4679 (1)	4157 (3)	4249 (6)	2,1	13 (1)	81 (3)	331 (12)	21 (12)	34 (5)	9 (2)
C(6)	4344 (1)	3020 (3)	5192 (6)	2,0	13 (1)	80 (3)	295 (13)	11 (11)	15 (4)	10 (2)
O(60)	4421 (1)	1722 (2)	4291 (5)	2,8	22 (1)	67 (2)	477 (10)	-40 (9)	53 (4)	4 (2)
C(10)	3535 (1)	1906 (3)	8127 (6)	2,6	18 (1)	75 (3)	409 (14)	93 (13)	28 (5)	- 6 (2)
C(11)	2945 (1)	1669 (3)	6447 (7)	3,0	20 (1)	97 (3)	544 (18)	23 (15)	22 (6)	-18 (3)
C(30)	3930 (1)	7073 (3)	8272 (6)	2,5	20 (1)	77 (3)	389 (14)	-98 (12)	29 (5)	- 6 (2)
C(31)	3426 (2)	7768 (3)	6550 (8)	3,8	26 (1)	90 (3)	620 (20)	- 3 (15)	17 (7)	23 (3)
H(51)	499 (1)	404 (3)	279 (6)	0,7						
H(101)	345 (1)	210 (3)	016 (7)	2,0						
H(102)	386 (1)	113 (3)	805 (5)	0,6						
H(111)	269 (1)	085 (3)	738 (7)	3,3						
H(112)	268 (1)	256 (3)	648 (6)	2,4						
H(113)	305 (1)	136 (3)	445 (7)	4,0						
H(301)	378 (1)	699 (3)	023 (6)	1,7						
H(302)	435 (1)	758 (3)	813 (6)	1,1						
H(311)	304 (1)	720 (3)	627 (7)	3,7						
H(312)	327 (1)	861 (4)	762 (7)	4,5						
H(313)	360 (1)	805 (3)	506 (7)	3,2						
H(52 x 1)	487	183	394							
H(52 x 2)	520	667	394							

7-6 POSITIONS ATOMIQUES ET PARAMETRES D'AGITATION THERMIQUE

L'atome d'hydrogène H(52) que l'on pourrait croire lié à l'atome C(5) n'est pas apparu au voisinage de ce dernier, malgré une recherche soigneuse sur cartes de Fourier "différence". Nous verrons, d'ailleurs, que le carbone C(5) a un caractère résolument sp2. Par contre, nous avons pu mettre en évidence deux maximums de densité électronique assez flous à proximité des atomes d'oxygène O(40) et O(60). L'atome H(52) occuperait donc statistiquement deux sites définis. Afin de rappeler leur caractère hypothétique, nous les avons désignés respectivement par H(52 x 1) et H(52 x 2), H(52 x 2) correspondant au maximum de densité le plus grand.

Projections de la structure

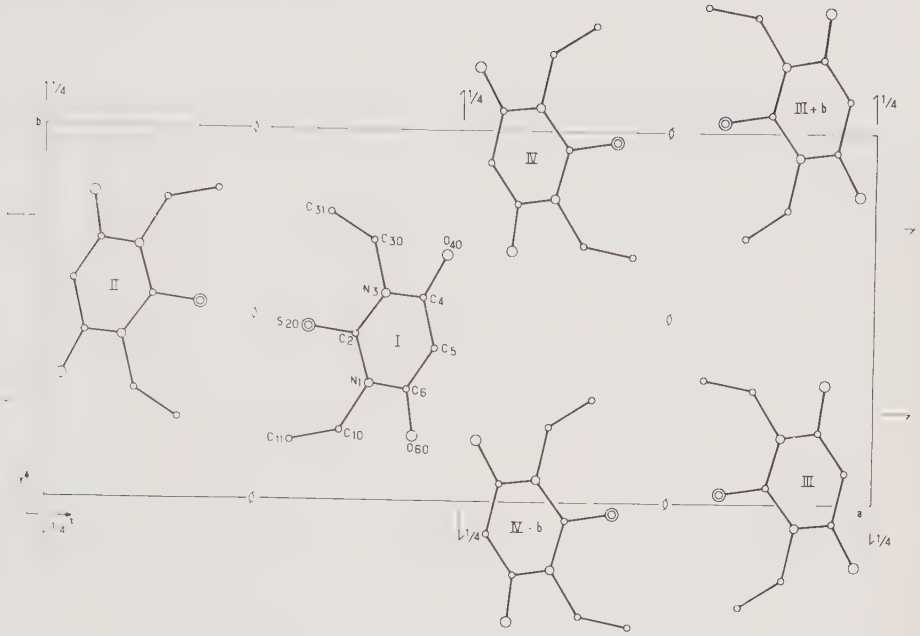


Figure 7-a : Projection suivant [001]

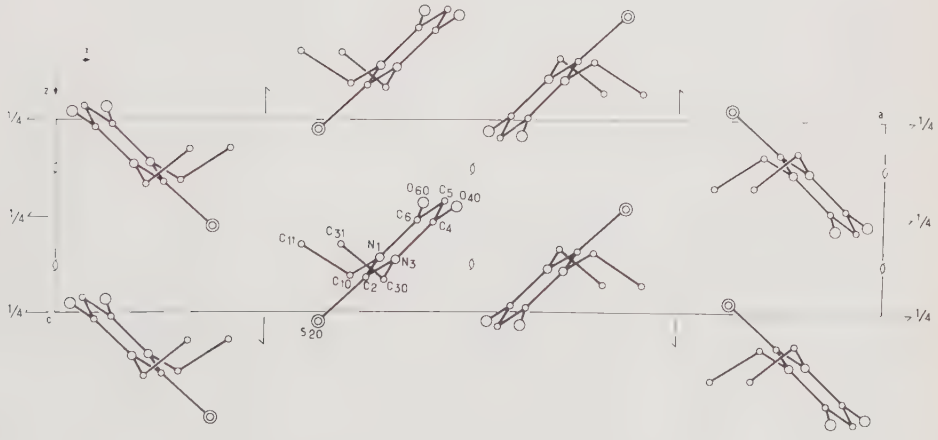


Figure 7-b : Projection suivant [010]

7-7 STEREOCHIMIE DE LA MOLECULE

7-7-1 DISTANCES ET ANGLES INTERATOMIQUES

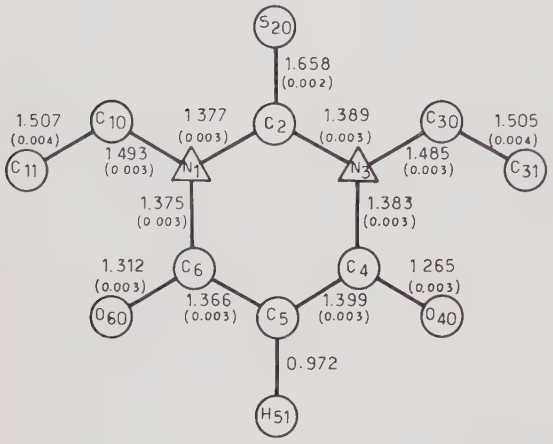


Figure 7-c : Distances interatomiques

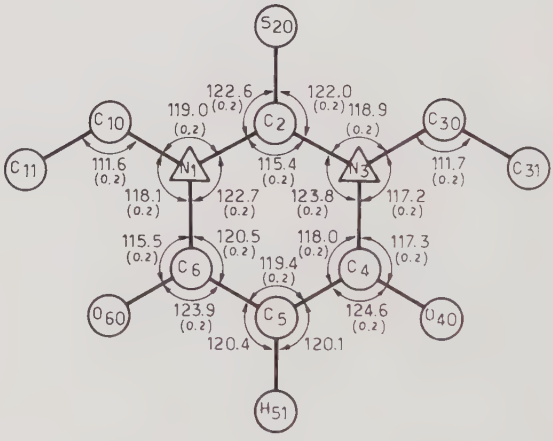


Figure 7-d : Angles interatomiques

C(10)-H(101)	1,02 Å	H(111)-C(11)-H(112)	= 109,3°	H(311)-C(31)-H(312)	= 103,5°
C(10)-H(102)	1,00	H(112)-C(11)-H(113)	= 111,3	H(312)-C(31)-H(313)	= 109,4
C(11)-H(111)	1,04	H(111)-C(11)-H(113)	= 108,2	H(311)-C(31)-H(313)	= 114,1
C(11)-H(112)	1,01	N(3)-C(30)-H(301)	= 107,7	N(1)-C(10)-H(101)	= 103,9
C(11)-H(113)	1,03	N(3)-C(30)-H(302)	= 102,7	N(1)-C(10)-H(102)	= 103,7
C(30)-H(301)	1,00	C(31)-C(30)-H(301)	= 109,9	C(11)-C(10)-H(101)	= 114,2
C(30)-H(302)	1,01	C(31)-C(30)-H(302)	= 112,3	C(11)-C(10)-H(102)	= 115,8
C(31)-H(311)	0,99	H(301)-C(30)-H(302)	= 112,2	H(101)-C(10)-H(102)	= 106,4
C(31)-H(312)	1,00	C(30)-C(31)-H(311)	= 115,1	C(10)-C(11)-H(111)	= 106,8
C(31)-H(313)	0,85	C(30)-C(31)-H(312)	= 106,6	C(10)-C(11)-H(112)	= 108,9
		C(30)-C(31)-H(313)	= 107,7	C(10)-C(11)-H(113)	= 112,2

7-7-2 LE CYCLE BARBITURIQUE

- Symétrie

Le cycle barbiturique n'est pas très symétrique. Les différences les plus significatives concernent les liaisons C(6)-O(60) et C(4)-O(40) d'une part, C(5)-C(6) et C(5)-C(4) d'autre part.

A - B	A' - B'	|t|
C(2)-N(1)	C(2)-N(3)	2,7
N(1)-C(6)	N(3)-C(4)	1,8
C(5)-C(6)	C(5)-C(4)	6,4
C(6)-O(60)	C(4)-O(40)	10,5
N(1)-C(10)	N(3)-C(30)	1,6
C(10)-C(11)	C(30)-C(31)	0,3

A - B - C	A' - B' - C'	|t|
C(2)-N(1)-C(6)	C(2)-N(3)-C(4)	3,5
N(1)-C(2)-S(20)	N(3)-C(2)-S(20)	2,2
C(2)-N(1)-C(10)	C(2)-N(3)-C(30)	0,4
C(10)-N(1)-C(6)	C(30)-N(3)-C(4)	3,4
N(1)-C(10)-C(11)	N(3)-C(30)-C(31)	0,4
C(5)-C(6)-N(1)	C(5)-C(4)-O(40)	7,9
N(1)-C(6)-O(60)	N(3)-C(4)-O(40)	5,8
C(5)-C(6)-O(60)	C(5)-C(4)-O(40)	2,2

- Planéité

L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes N(1), C(2), N(3), C(4) et C(6) s'écrit :

$$0,6884x - 0,1331y + 0,7129z - 7,7330 = 0$$

Les écarts des atomes du cycle barbiturique à ce plan sont les suivants :

N(1)	0,011 Å	C(4)	-0,003 Å
C(2)	-0,014	C(6)	-0,004
N(3)	0,010		
		C(5)	0,011

Le carbone C(5) s'écarte très peu du plan moyen des atomes N(1), C(2), N(3), C(4) et C(6); nous l'avons donc inclus dans le calcul du plan.

L'équation du plan moyen calculée à partir des atomes N(1), C(2), N(3), C(4), C(6) et C(5) s'écrit :

$$0,6865\ x - 0,1327\ y + 0,7148\ z - 7,7253 = 0$$

Les écarts des différents atomes à ce plan sont les suivants :

N(1)	0,011 Å	C(10)	-0,016 Å	H(301)	0,431 Å
C(2)	-0,012	C(11)	-1,425	H(302)	0,462
N(3)	0,010	C(30)	-0,041	H(311)	-2,048
C(4)	-0,006	C(31)	-1,458	H(312)	-1,416
C(5)	0,005	H(51)	-0,042	H(313)	-1,759
C(6)	-0,007	H(101)	0,546	H(52x1)	0,475
S(20)	-0,052	H(102)	0,526	H(52x2)	0,336
O(40)	-0,020	H(111)	-1,358		
O(60)	-0,047	H(112)	-1,909		
		H(113)	-1,932		

- Etat d'hybridation du carbone C(5)

La considération des angles de valence et des écarts au plan moyen montre que le carbone C(5) est sans aucun doute hybridé sp_2. Bien que la valeur du χ^2 soit relativement grande (96,7), on peut admettre que, si le cycle barbiturique ne se confond pas exactement avec un plan, il s'en écarte très peu.

Angles de valence

C(4)-C(5)-C(6)	= 119,4°
C(4)-C(5)-H(51)	= 120,1
C(6)-C(5)-H(51)	= 120,4

Ecarts au plan moyen

C(5)	0,005 Å
H(51)	-0,042

7-7-3 LES GROUPEMENTS ETHYLES

Les groupements éthyles sont symétriques.

A - B	A' - B'	|t|
N(1)-C(10) C(10)-C(11)	N(3)-C(30) C(30)-C(31)	1,6 0,3

A - B - C	A' - B' - C'	|t|
N(1)-C(10)-C(11)	N(3)-C(30)-C(31)	0,4

Les longueurs des liaisons C(10)-C(11) et C(30)-C(31), respectivement égales à 1,507 Å et 1,505 Å, semblent un peu courtes. Les atomes de carbone C(10) et C(30) sont bien hybridés sp_3 mais l'hybridation est dissymétrique.

Les groupements éthyles sont orientés de telle manière que les atomes d'hydrogène H(101) et H(102) d'une part, H(301) et H(302) d'autre part, soient situés dans une position d'énergie minimum entre les atomes de soufre et d'oxygène. Ils se trouvent ainsi pratiquement à égale distance des atomes de carbone adjacents (Fig. 7-e) :

H(101)-C(2)	= 2,59 Å	H(301)-C(2)	= 2,55 Å
H(102)-C(6)	= 2,50	H(302)-C(4)	= 2,45
H(101)-S(20)	= 2,61	H(301)-S(20)	= 2,54
H(102)-O(60)	= 2,23	H(302)-O(40)	= 2,22

Les écarts au plan moyen du cycle barbiturique permettent de préciser également sans ambigüité la position des groupements éthyles :

H(101)	0,55 Å	H(301)	0,43 Å
H(102)	0,53	H(302)	0,46
C(11)	-1,43	C(31)	-1,46
C(10)	-0,02	C(30)	-0,04

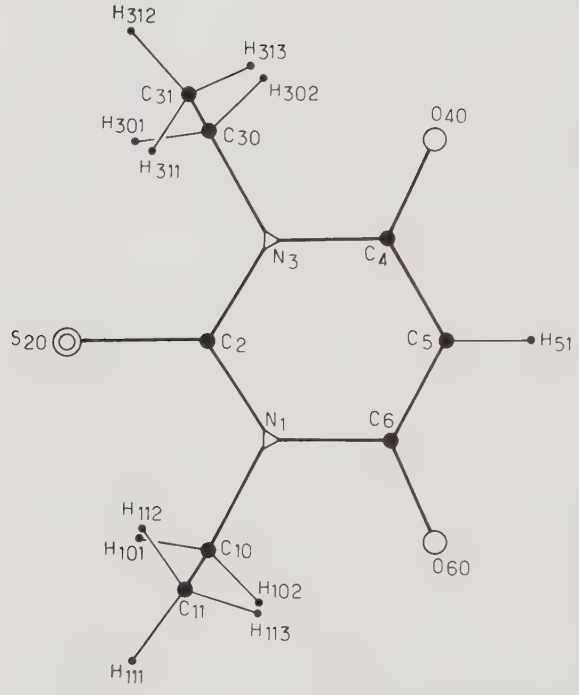


Figure 7-e : Projection de la molécule sur le plan moyen du cycle barbiturique

La stéréochimie des groupements méthylesC(11) et C(31) est classique. Sur la Figure 7-e, on voit aisément que les hydrogènes sont placés en position décalée :

H(111)-H(101)	= 2,34 Å	H(312)-H(301)	= 2,33 Å
H(111)-H(102)	= 2,52	H(312)-H(302)	= 2,49
H(112)-H(101)	= 2,42	H(311)-H(301)	= 2,50
H(113)-H(102)	= 2,39	H(313)-H(302)	= 2,19

Les groupes méthyles sont très légèrement tournés autour de l'axe C-C; les rotations qui affectent les méthyles C(11) et C(31) sont à peu près symétriquement identiques.

7-8 INTERACTIONS MOLECULAIRES

7-8-1 LES DISTANCES LES PLUS COURTES

O(60,I)-O(40,IV-b)	= 2,46 Å	O(60,I)-H(51,IV-b)	= 2,97 Å
S(20,I)-S(20,II)	= 3,75	H(101,I)-H(113,I+c)	= 2,33
S(20,I)-H(311,II)	= 3,12	C(10,I)-H(113,I+c)	= 3,29
S(20,I)-C(5,I+c)	= 3,70	H(101,I)-C(11,I+c)	= 3,26
S(20,I)-C(6,I+c)	= 3,71	H(301,I)-C(4,I+c)	= 3,23
S(20,I)-C(4,I+c)	= 3,78	H(301,I)-H(313,I+c)	= 2,54
O(40,I)-H(51,IV)	= 2,61	H(301,I)-C(31,I+c)	= 3,24
O(40,I)-C(5,IV)	= 3,19	C(30,I)-H(313,I+c)	= 3,47
O(40,I)-C(6,IV)	= 3,18	H(302,I)-C(4,IV+c)	= 3,72
O(60,I)-C(4,IV-b)	= 3,32	H(302,I)-C(5,IV+c)	= 2,86
O(60,I)-C(5,IV-b)	= 3,53	H(302,I)-C(6,IV+c)	= 2,94

7-8-2 LES LIAISONS HYDROGENE

La distance interatomique O...O particulièrement courte (2,46 Å), entre les atomes d'oxygène O(60) et O(40) des molécules (I) et (IV-b) respectivement, semble traduire l'existence d'une liaison hydrogène forte. L'un des deux atomes d'hydrogène (H(51)) liés au carbone C(5) ayant été mis en évidence sans ambiguïté par synthèses de Fourier "différence ", seul l'hydrogène H(52) serait susceptible d'y participer. Mais, dans l'hypothèse d'une liaison O...H...O forte, les positions H(52 x 1) et H(52 x 2) ne pourraient pas être considérées comme les deux sites les plus probables de l'atome H(52). D'ailleurs, elles sont très écartées du plan moyen du cycle barbiturique :

H(52x1)	0,47 Å
H(52x2)	0,34

De plus, on devrait s'attendre à ce que la densité électronique sur la position H(52x1), soit supérieure à celle sur H(52x2); il est vrai, cependant, que la"liaison" O(60)-H...O(40) est plus déformée que l'autre.

En définitive, la distance O...O égale à 2,46 Å est une des plus courtes connues. L'hypothèse la plus vraisemblable est l'existence de la liaison O...H...O forte où l'atome H(52) serait situé entre les deux oxygènes O(60) et O(40).(Rappelons que des synthèses de Fourier "différence" n'ont pas permis d'observer des maxima de densité électronique entre O(60) et O(40)). Par contre, l'existence d'un équilibre tautomère mettant en jeu les sites H(52 x 1) et H(52 x 2) n'est guère probable :

$$O(60)\text{-}H\ldots O(40) \rightleftharpoons O(60)\ldots H\text{-}O(40)$$

H(52 x 1) et H(52 x 2) semblent bien être de faux maxima de densité.

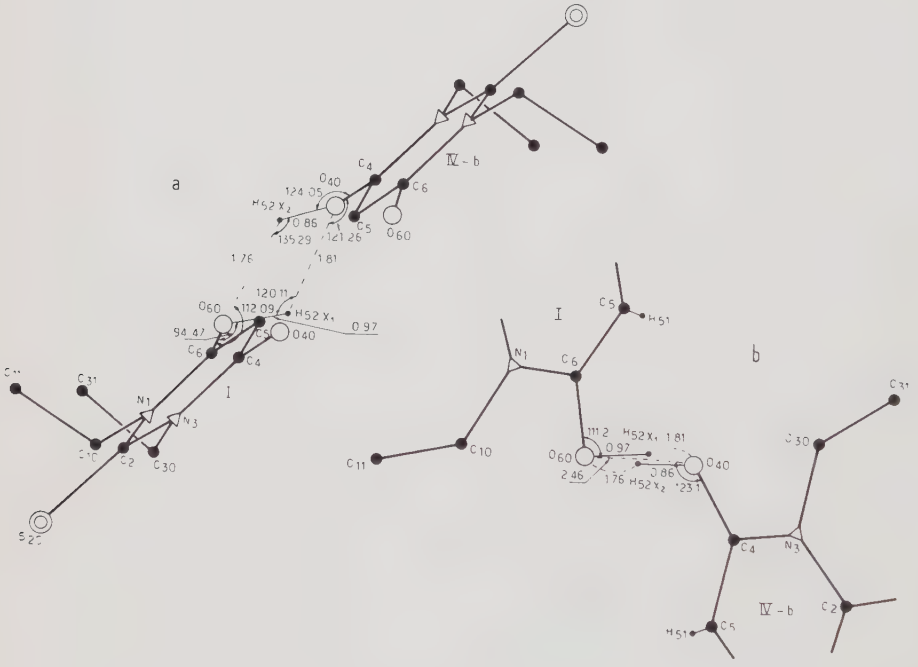


Figure 7-f : Projection des molécules (I) et (IV-b) suivant \ [010] (a)
/ [001] (b)

7-8-3 LES CONTACTS DE VAN DER WAALS

- Contacts entre cycles barbituriques

Seul le carbone C(2) s'approche d'un atome du cycle barbiturique (le carbone trigonal C(5)) à une distance légèrement inférieure à la somme des rayons de Van der Waals (Figure 7-g) :

$$C(2,I)\text{-}C(5,I+c) \; - \; 3,56 \; \mathring{A}$$

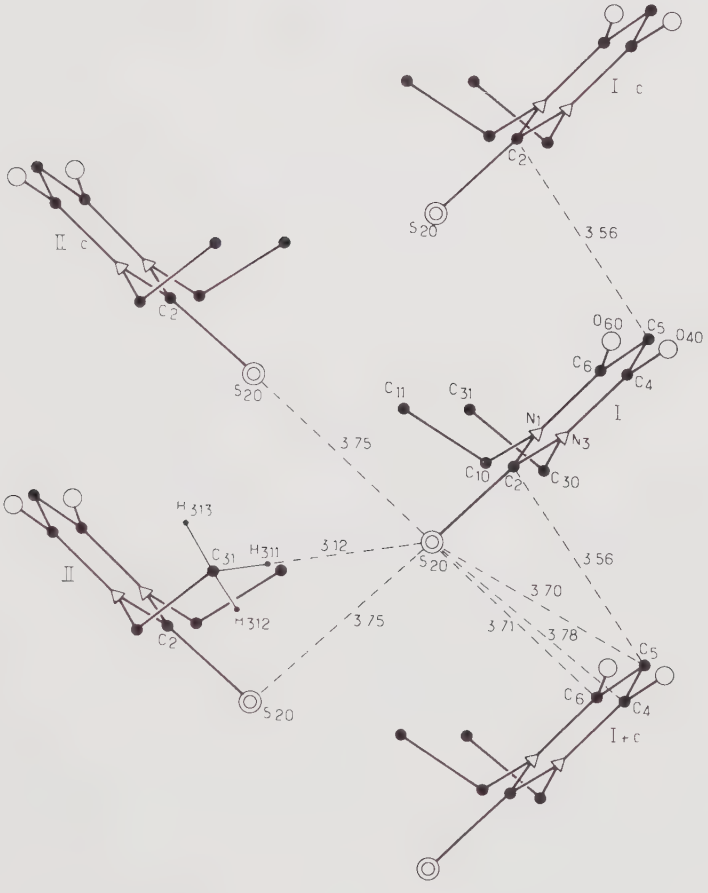


Figure 7-g : Projection des molécules (I), (I+c), (II) et (II-c) suivant [010]

- Environnement du Soufre S(20)

Le Soufre S(20) de la molécule (I) est à la même distance de ses homologues par l'axe 2_1 des molécules (II) et (II-c) (3,75 Å); la valeur généralement admise pour le rayon de Van der Waals du soufre étant de 1,85 Å, les distances S-S sont pratiquement égales à la somme des rayons. On remarquera, d'autre part, que les atomes C(2,I), S(20,I) et S(20,II) sont pratiquement alignés et que les segments de droite joignant le Soufre S(20,I) à ses homologues sont approximativement parallèles aux axes des orbitales sp de ce dernier. En outre, le soufre S(20) semble présenter des contacts assez laches avec l'hydrogène H(311) de la molécule (II) et les carbones C(4), C(5) et C(6) de la molécule (I+c). L'axe du triple contact avec les atomes de carbone est perpendiculaire à la liaison C(2)-S(20) et opposé à la direction S(20,I)-S(20,II-c).

S(20,I)-H(311,II) = 3,12 Å
S(20,I)-C(5,I+c) = 3,70
S(20,I)-C(6,I+c) = 3,71
S(20,I)-C(4,I+c) = 3,78

- Environnement des atomes d'oxygène O(40) et O(60)

Nous avons déjà vu que les atomes d'oxygène O(40) et O(60) semblaient participer à une liaison O...H...O forte.

L'oxygène O(40) présente encore les proximités suivantes :

O(40,I)-H(51,IV) = 2,61 Å
O(40,I)-C(5,IV) = 3,19
O(40,I)-C(6,IV) = 3,18

Par contre, l'oxygène O(60) ne présente pas de contacts avec les atomes H(51), C(5) et C(4) de la molécule (IV-b). C'est là une différence mineure mais qui s'ajoute aux différences constatées au sujet des longueurs de liaisons C(6)-O(60) et C(4)-O(40).

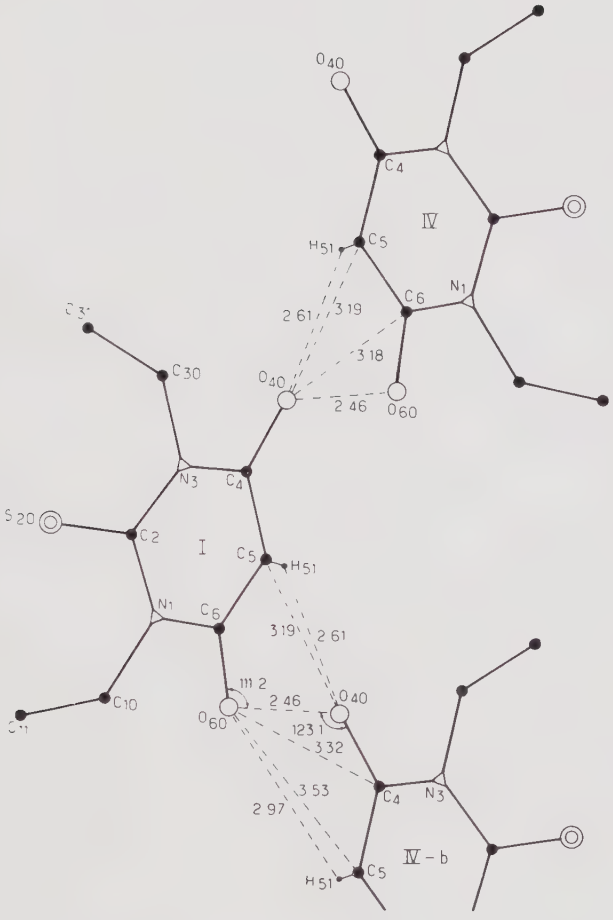


Figure 7-h : Projection des molécules (I), (IV) et (IV-b) suivant [001]

- Contacts des groupements éthyles

On peut les classer en deux groupes distincts :

- contacts entre atomes identiques.

Ils intéressent essentiellement les atomes d'hydrogène :

H(101,1)-H(113,I+c) = 2,33 Å
H(113,I)-H(101,I-c) = 2,33

- contacts entre atomes différents

Ils ont lieu entre atomes d'hydrogène et de carbone :

H(302,I)-C(5,IV+c) = 2,86 Å
H(302,I)-C(6,IV+c) = 2,94

(Le méthyle C(31) n'a pas de contact étroit avec les autres molécules et c'est cependant lui qui est le plus "déformé").

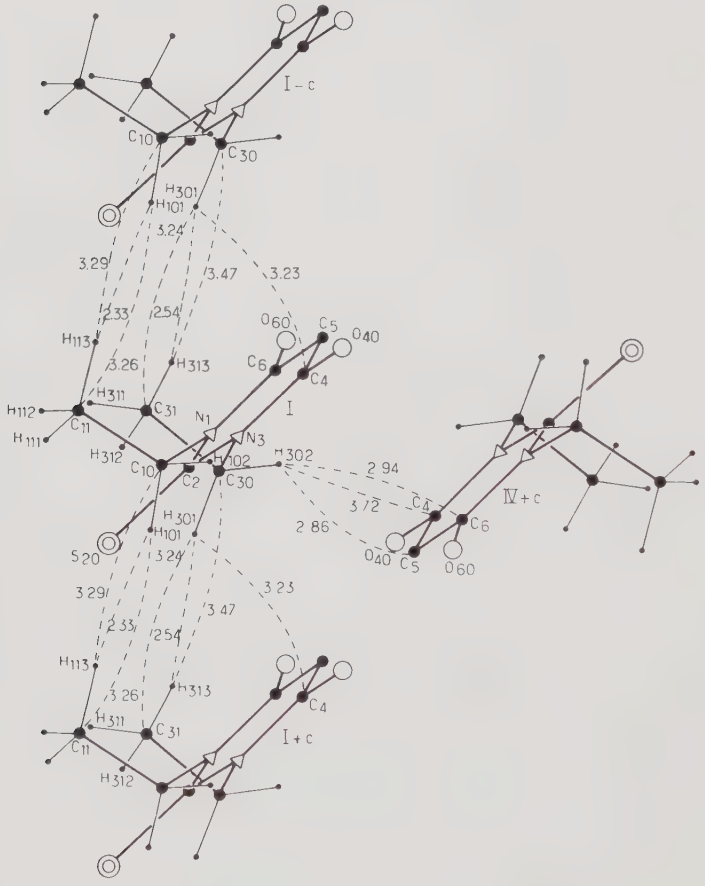


Figure 7-i : Projection des molécules (I), (I+c), (I-c) et (IV+c) suivant [010]

7-8-4 ORGANISATION DE LA STRUCTURE

Dans la direction [010], la cohésion cristalline semble assurée par les liaisons hydrogène fortes entre O(40) et O(60) : elles organisent des enchaînements parallèles aux axes 2_1 suivant b. Cette dernière est peut-être renforcée par les contacts de l'oxygène O(40) que nous avons mentionnés plus haut.

Dans la direction [001], elle pourrait être assurée par les contacts S...S qui organisent des enchainements parallèles aux axes 2_1 suivant c et par les interactions du soufre avec le cycle barbiturique. Les contacts méthyle-méthylène jouent peut-être un rôle.

Enfin, dans la direction [100], elle ne peut s'expliquer que par l'alternance des interactions soufre...soufre et des contacts méthylène-cycle barbiturique auxquels s'ajoutent la liaison O...H...O forte.

TROISIEME PARTIE

INTERPRETATION DES RESULTATS

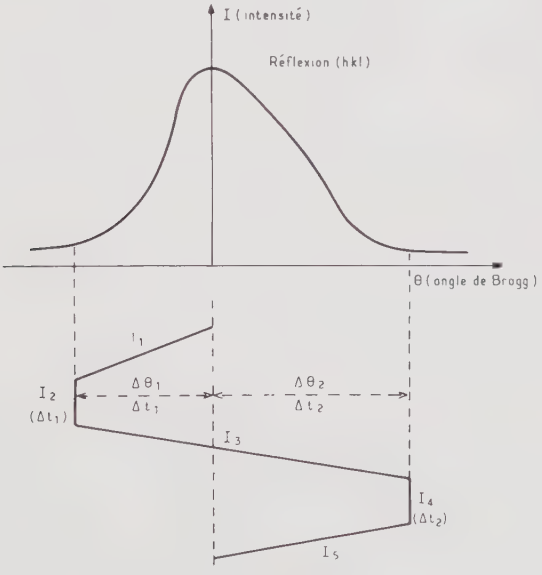
CHAPITRE I

TRAITEMENT DES DONNEES ET PRECISION DES RESULTATS

1-1 PONDERATION ABSOLUE

Nous développons dans ce paragraphe le schéma de pondération que nous avons utilisé pour nos mesures sur diffractomètre automatique Siemens à quatre cercles.

Le principe de la mesure des intensités est donné par le schéma suivant :



L'intensité nette s'écrit :

$$I = 1/2\,(I_1 + I_3 + I_5) - (I_2 + I_4)$$

Si $\sigma(I)$ désigne l'écart quadratique moyen, on a :

$$\sigma^2(I) = \frac{I_1 + I_3 + I_5}{4} + I_2 + I_4 + (pI)^2 \quad \text{où p est le facteur}$$

d'appareil.

Soit Fo le facteur de structure observé, il a pour expression :

$$Fo^2 = \frac{I}{LP}\ K f K t.$$

$\frac{1}{LP}$ est le facteur de Lorentz et de polarisation; il est égal à $\frac{2 \sin 2\theta}{1 + \cos^2 2\theta}$

K f est le coefficient de filtre et K t désigne le coefficient de temps; ce dernier est égal à l'inverse de la base de temps de chaque mesure. Autrement dit, toutes les mesures sont ramenées à la base de temps unité.

Désignons par W le poids attribué à chaque mesure. Par définition, on a :

$$W = \frac{1}{\sigma^2(Fo)}$$

avec $\sigma^2(Fo) = (\frac{1}{2Fo})^2 \sigma^2 (F_o^2)$

On a : $\sigma^2(F_o^2) = (\frac{K f K t}{LP})^2 \sigma^2(I)$

Il vient : $\sigma^2(Fo) = \frac{1}{4F_o^2} (\frac{K f K t}{LP})^2 \sigma^2(I)$

Soit : $\sigma^2(Fo) = W^{-1} = \frac{1}{4LP} K f K t \quad \frac{\sigma^2(I)}{I}$

Le facteur d'appareil p est déterminé expérimentalement. En fin d'affinement, on doit avoir théoriquement :

$$s = \sqrt{\frac{\sum_m W \Delta^2}{m - n}} \simeq 1$$

avec Δ : valeur du résidu $||Fo| - |Fc||$ en fin d'affinement

m : nombre d'observations

n : nombre de paramètres déterminés

Il suffit donc d'étudier la variation de s en fonction du coefficient p

1-2 REFLEXIONS NON OBSERVEES OU MAL MESUREES

Une réflexion est habituellement considérée comme non observée si l'intensité nette est inférieure à trois fois l'écart quadratique moyen sur le bruit.

Plus généralement, est considérée comme non observée une réflexion dont l'intensité nette satisfait à l'inégalité :

$$I \leq S_1 \sqrt{I_2 + I_4}$$

Nous avons pris S_1 égal à 2,58 : ce seuil correspond à une probabilité de 99% , valeur tout à fait acceptable expérimentalement (Cramér, 1966).

De la même manière, nous avons considéré comme "invalides" les réflexions telles que :

$$|I_1 + I_5 - I_3| \geq S_2 \sqrt{I_1 + I_3 + I_5}$$

Le seuil S_2 a la même signification que S_1 ; sa valeur doit être prise égale à 2,58 ou 3,29, les probabilités respectives étant 99% et 99,9% .

Enfin, une réflexion est dite "mal cadrée" si :

$$\frac{I_1^2 + I_5^2}{I_1 \; I_5} > 4 \text{ ou } 5$$

1-3 ECARTS QUADRATIQUES MOYENS SUR LES DISTANCES ET LES ANGLES INTERATOMIQUES

Les formules donnant la variance sur les distances et angles interatomiques ont été établies par Cruickshank et Robertson (1953).
La variance sur la longueur de liaison séparant les atomes A et B est donnée par :

$$\sigma^2(A-B) = \sigma^2(A) + \sigma^2(B)$$

où $\sigma(A)$ et $\sigma(B)$ sont les écarts quadratiques moyens sur les positions des atomes A et B dans la direction de la liaison.
Pour un atome donné, les écarts quadratiques moyens ont approximativement les mêmes valeurs dans les trois directions principales : $\sigma_x = \sigma_y = \sigma_z$.

Nous admettrons qu'il en est de même quelle que soit la direction envisagée et prendrons, pour valeur moyenne, la moyenne arithmétique :

$$\sigma = \frac{\sigma_x + \sigma_y + \sigma_z}{3}$$

La variance sur l'angle β formé par les liaisons A - B et B - C s'écrit :

$$\sigma^2(\beta) = \frac{\sigma^2(A)}{AB^2} + \sigma^2(B)\left(\frac{1}{AB^2} - \frac{2\cos\beta}{AB.BC} + \frac{1}{BC^2}\right) + \frac{\sigma^2(C)}{BC^2}$$

1-4 TESTS D'HYPOTHESE

1-4-1 TEST DE STUDENT

Soient m_1 et m_2 deux déterminations expérimentales d'une même grandeur, σ_1 et σ_2 leurs écarts quadratiques moyens respectifs. Le paramètre t de Student s'écrit :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}}$$

En cristallographie, le nombre de degrés de liberté (différence entre le nombre d'observations indépendantes et le nombre de paramètres) est pratiquement infini. Dans ce cas, la variable aléatoire t obéit à une distribution f(t) normale dont la valeur moyenne est nulle et l'écart quadratique moyen unitaire; la probabilité d'avoir $t > to$ est connue :

$to = 1,960$	$P = 5\%$
$to = 2,576$	$P = 1\%$
$to = 3,291$	$P = 0,1\%$

On considère généralement que l'écart entre m_1 et m_2 est significatif lorsque $|t| > 3$ $(P < 0,3\%)$.

1-4-2 TEST DE PEARSON

Soient n paramètres indépendants $x_1, x_2, \ldots, x_n$ distribués autour de leurs valeurs vraies $X_1, X_2, \ldots, X_n$ suivant une loi normale avec des variances $\sigma_1^2, \sigma_2^2, \ldots, \sigma_n^2$.
La variable :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{n} \frac{(x_i - X_i)^2}{\sigma_i^2}$$

suit une loi de χ^2 à n-k degrés de liberté, k étant le nombre de coefficients indépendants. Compte tenu du nombre de degrés de liberté, les tables donnent la probabilité d'obtenir un $\chi^2 > \chi_o^2$. Si cette probabilité est inférieure au seuil fixé, les écarts sont significatifs.

1-4-3 VALIDITE DES TESTS D'HYPOTHESE EN CRISTALLOGRAPHIE

Il est fondamental de remarquer que ces tests ont une valeur, si, et seulement si, on est certain du caractère aléatoire des erreurs. D'autre part, les variances intervenant au dénominateur, plus les résultats de l'affinement par moindres carrés sont précis, plus on a des chances de trouver des écarts significatifs.

Le cristallographe doit donc être très prudent dans l'interprétation des tests d'hypothèse, car, il n'est jamais certain que les écarts, trouvés par les calculs statistiques, ne soient pas dûs à des erreurs systématiques. Nous ne devrons accorder qu'une confiance très relative à un résultat isolé.

Seule la répétition d'un phénomène physique, d'une structure cristalline à l'autre, a, de notre point de vue, une signification réelle.

Dans le cas particulier des dérivés de l'acide barbiturique, l'agitation thermique des atomes de l'hétérocycle est généralement moins grande que pour les substituants en 5 (liaison hydrogène N-H...O). Par conséquent, les données stéréochimiques du cycle ont moins de chances d'être entachées d'erreurs systématiques (agitation thermique non ellipsoïdale et non centrosymétrique). Nous pensons qu'on doit pouvoir accorder plus de confiance aux tests d'hypothèse pour le cycle barbiturique que pour les substituants en 5.

CHAPITRE II

STEREOCHIMIE COMPAREE

2-1 BARBITURIQUES DISUBSTITUES EN 5

2-1-1 LE CYCLE BARBITURIQUE

2-1-1-1 Structure des orbitales

Les barbituriques disubstitués en 5 comprennent essentiellement deux parties :

- le cycle barbiturique (partie polaire et hydrosoluble).

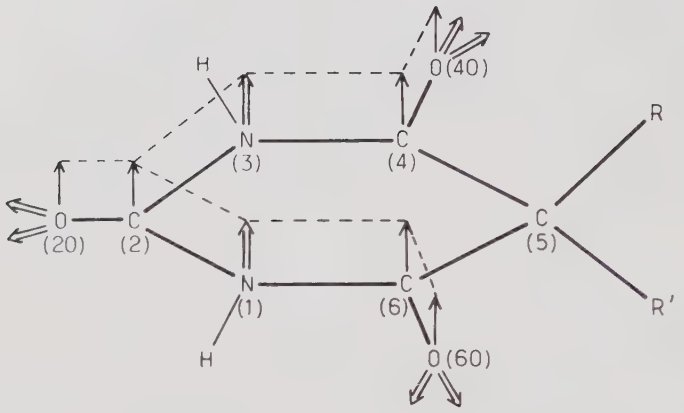
- les substituants R et R' sur le carbone tétraédrique en position 5 (partie non polaire et liposoluble).

Le cycle barbiturique est lui-même divisé en deux groupes d'atomes distincts :

- partie conjuguée constituée des atomes N(1), C(2), O(20), N(3), C(4), O(40), C(6) et O(60).

- partie hybridée sp_3, le carbone tétraédrique C(5).

La structure moléculaire peut être représentée qualitativement de la manière suivante :



Le doublet de chaque atome d'azote occupe l'orbitale non hybridée 2 p_z et, par conséquent, participe à une liaison conjuguée de type π. Le remplacement d'un hydrogène lié à un atome d'azote par un groupement méthyle, par exemple, ne modifie pas la conformation générale des orbitales moléculaires autour de l'atome d'azote : les liaisons σ et π du cycle barbiturique sont qualitativement invariantes par cette substitution.

Les substituants R et R' sont constitués uniquement d'atomes de carbone et d'hydrogène (cycles benzéniques ou hexényles, groupements éthyles etc...). Ils sont en général différents.

L'atome d'hydrogène situé sur l'un des atomes d'azote peut être remplacé par un groupement méthyle.

2-1-1-2 Conformation

La partie conjuguée du cycle barbiturique (C(6), O(60), N(1), C(2), O(20), N(3), C(4), O(40)) n'est pas plane. La distorsion observée est due, pour une grande part, à l'hybridation sp_3 du carbone C(5). En effet, les longueurs des liaisons C(5)-C(4) et C(5)-C(6) sont nettement plus grandes que les distances C-N et l'angle C(4)-C(5)-C(6) est très différent de 120°.

Nous avons calculé l'équation du plan moyen du cycle barbiturique à partir des atomes N(1), C(2), N(3), C(4) et C(6). Les écarts à ce plan les plus importants concernent les atomes O(40), O(60) et C(5).

2-1-1-2-1 Angle de pliage

L'angle de pliage du cycle, c'est-à-dire l'angle dièdre entre le plan moyen du cycle et le plan des atomes C(4), C(5), C(6), est très variable.

Nous avons observé les valeurs suivantes :

Hexobarbital	29°
Méphobarbital	23
Méphébarbital	15
Cyclobarbital	11
Sonéryl	7
Médomine	3

L'angle dièdre dépend, d'une part de la nature et de l'orientation des substituants R et R' sur le carbone C(5), d'autre part du milieu cristallin.

2-1-1-2-2 Structure des carbones sp_2

Les oxygènes O(40) et O(60) sont déportés du côté opposé au pliage, de sorte que le carbone C(4) reste dans le plan des atomes C(5), N(3), O(40) et l'atome C(6) dans le plan constitué par C(5), N(1) et O(60). En effet, si on calcule la somme des angles de valence des atomes de carbone C(4) et C(6), on s'aperçoit qu'elle est toujours pratiquement égale à 360°.

Sonéryl	359,0-359,6°
Véronal I	360,0-360,1
Véronal II	- 360,0
Vinbarbital I	360,5-359,4
Amobarbital I	360,0-359,7
Amobarbital II A	359,9-360,0
Amobarbital II B	360,0-360,0
Hexobarbital	359,8-359,8
Cyclobarbital	359,8-359,9
Méphobarbital	359,8-359,9
Méphébarbital	359,9-359,9
Médomine	360,0-359,9

Les valeurs ci-dessus montrent que le caractère sp_2 des carbo-

nes C(4) et C(6) reste inaltéré, bien que le C(5) (sp_3) ne coopère pas aux orbitales π de l'hétérocycle.

2-1-1-2-3 Rigidité

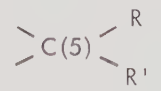
Le cycle barbiturique à C(5) tétraédrique présente une certaine souplesse de pliage autour de la charnière C(4) --- C(6). Dans le cristal, cet angle de pliage semble devoir réaliser l'assemblage le plus compact des molécules plutôt que l'encombrement moléculaire le plus faible. En effet, en règle générale, le substituant le plus encombrant se trouve du côté du pliage (on connaît actuellement une seule exception à cette règle : la Médomine).

D'autre part, dans les cas où R=R'=H, CH_3 ou C_2H_5, la molécule étant symétrique, la condition d'encombrement moléculaire ne nécessiterait pas les pliages que l'on observe.

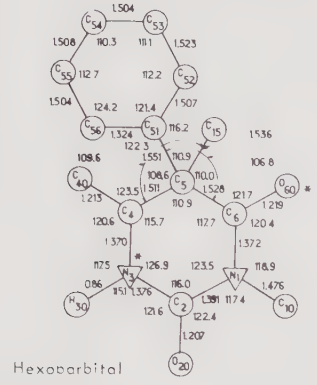
Dans le cas de l'acide thio-2 barbiturique (Calas, 1968), il y a deux molécules indépendantes et chacune d'elles est caractérisée par un angle de pliage différent (10° et 17°).

L'angle de pliage de l'acide barbiturique est d'environ 15° dans le cristal anhydre (Bolton, 1963) et pratiquement nul dans le cristal hydraté à 2 H_2O (Jeffrey, 1961).

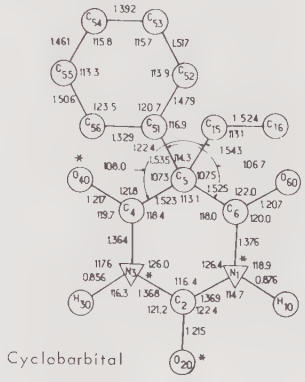
Il est égal à 4° dans le Véronal I (Craven, 1969 a). Dans le Véronal II (Craven, 1969 a), la notion de pliage n'a pas de sens puisque la molécule est située sur un axe binaire (axe C(2)---C(5)).

Ces faits indiquent que le cycle barbiturique est assez souple au niveau de la charnière C(4)---C(6) pour obéir aux sollicitations du champ moléculaire environnant : en d'autres termes, le puits de potentiel relatif à  est large et à fond assez plat dans le plan bissecteur du cycle. Enfin, il ne faut pas oublier que la cause primaire du pliage est l'hybridation sp_3 du C(5) qui est non seulement responsable de la distorsion du cycle barbiturique mais aussi de sa souplesse au niveau de l'axe C(4)---C(6).

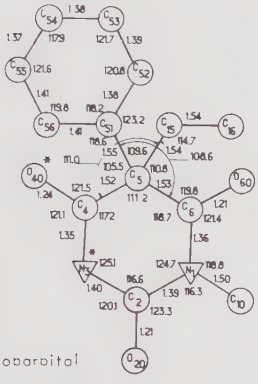
2-1-1-3 Longueurs de liaison et angles de valence



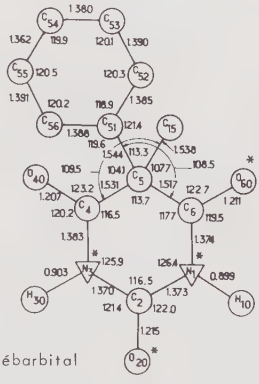
Hexobarbital



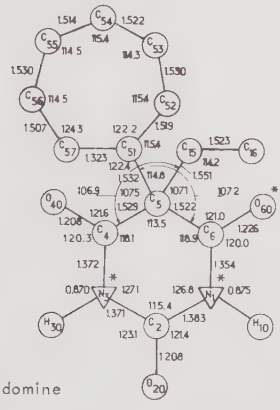
Cyclobarbital



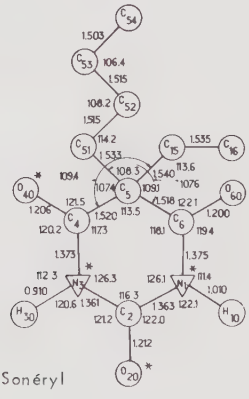
Mépnobarbital



Méphébarbital

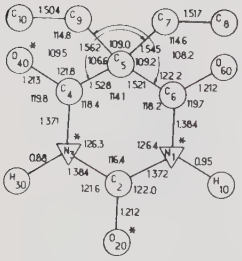


Médomine

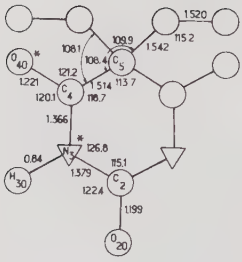


Sonéryl

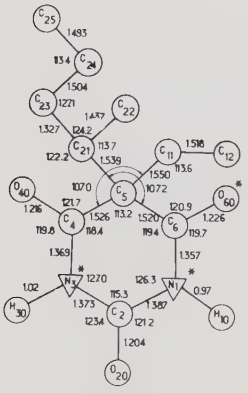
Tableau 2-1-a : Barbituriques disubstitués en 5
(Les atomes marqués d'un astérisque appartiennent au système de liaison hydrogène N-H...O)



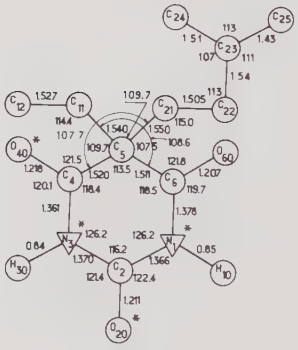
Véronal I (Craven, 1969 a)



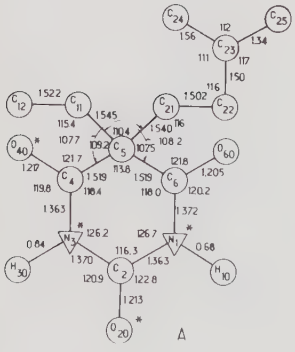
Véronal II (Craven, 1969 a)



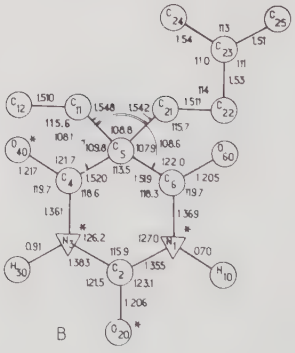
Vinbarbital I (Craven, 1969 c)



Amobarbital I (Craven, 1969 b)



A



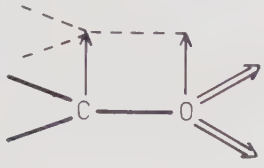
B

Amobarbital II (Craven, 1969 b)

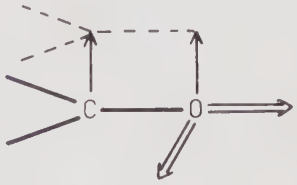
Tableau 2-1-a (suite)

2-1-1-3-1 Les groupements carbonyles

Les groupements carbonyles possèdent deux configurations électroniques possibles suivant l'état d'hybridation de l'atome d'oxygène



Hybridation sp_2



Hybridation sp

Pour une structure cristalline donnée, la liaison C=O est légèrement distendue lorsque l'atome d'oxygène participe à une liaison hydrogène N-H...O. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2-1-b . L'ordre de grandeur des variations se situe à la limite de la précision statistique. Mais, étant donné le nombre des structures cristallines analysées, l'allongement systématique des liaisons C=O nous paraît être un résultat indiscutable.

	C(2)-O(20)	C(4)-O(40)	C(6)-O(60)
Hexobarbital	1,207 Å	1,213 Å	1,219 * Å
Cyclobarbital	1,215 *	1,217 *	1,207
Méphobarbital	1,21	1,24 *	1,21
Méphébarbital	1,215 *	1,207	1,211 *
Médomine	1,208	1,208	1,226 *
Sonéryl	1,212 *	1,206 *	1,200
Véronal I	1,212 *	1,213 *	1,212
Véronal II	1,199	1,221 *	1,221 *
Vinbarbital I	1,204	1,216	1,226 *
Amobarbital I	1,211 *	1,218 *	1,207
Amobarbital II A	1,213 *	1,217 *	1,205
Amobarbital II B	1,206 *	1,217 *	1,205
Valeurs moyennes :	1,207 Å		
	1,217 *		

Tableau 2-1-b : Valeurs des distances C-O
(Les valeurs numériques marquées d'un astérisque concernent les groupements carbonyles engagés dans une liaison hydrogène N-H...O).

L'énergie de la liaison hydrogène N-H...O est faible (2 à 3 kcal). L'étirement constaté ne peut, par conséquent, s'expliquer que par le caractère conjugué du groupement carbonyle qui se traduit par la délocalisation des électrons π.

Apparemment, les trois groupements carbonyles sont également capables de contribuer à la formation d'une liaison hydrogène.

Les atomes de carbone sont hybridés sp_2 mais on constate que les valeurs des angles N(1)-C(2)-N(3), N(1)-C(6)-C(5) et N(3)-C(4)-C(5) sont inférieures à 120° (Tableau 2-1-c). Par contre, les angles adjacents sur C(4) et C(6) et sur C(2) sont supérieurs ou pratiquement égaux à 120°. De plus, les premiers sont très inégaux, beaucoup plus que les seconds. Cette dernière propriété est peut-être liée à la dissymétrie des liaisons N(1)-C(6) et N(3)-C(4) (paragraphe 2-1-1-3-3).

En définitive, la fermeture des angles N(1)-C(2)-N(3), N(1)-C(6)-C(5) et N(3)-C(4)-C(5) serait une propriété intrinsèque des groupements carbonyles (hybridation sp_2 fortement dissymétrique: Julg, 1967 *).

	N(1)-C(2)-N(3)	N(1)-C(6)-C(5)	N(3)-C(4)-C(5)
Hexobarbital	116,0°	117,7°	115,7°
Cyclobarbital	116,4	118,0	118,4
Méphobarbital	116,6	118,7	117,2
Méphébarbital	116,5	117,7	116,5
Médomine	115,4	118,9	118,1
Sonéryl	116,3	118,1	117,3
Véronal I	116,4	118,2	118,4
Véronal II	115,1	118,7	118,7
Vinbarbital I	115,3	119,4	118,4
Amobarbital I	116,2	118,5	118,4
Amobarbital II A	116,3	118,0	118,4
Amobarbital II B	115,9	118,3	118,6
Valeurs moyennes	116,0°	118,4°	117,8°
		118,1°	

Tableau 2-1-c : Valeurs des angles N(1)-C(2)-N(3), N(1)-C(6)-C(5) et N(3)-C(4)-C(5)

(*) Rappelons que Hahn (1957) a établi une relation entre la diminution de l'angle C-C-N opposé à la liaison C=O et le pourcentage de double liaison de cette dernière.

La fermeture des angles $\begin{matrix} N \\ C \end{matrix}\!\!>\!C-O$ et $\begin{matrix} N \\ N \end{matrix}\!\!>\!C-O$ se retrouve dans d'autres hétérocycles :

- acide violurique monohydrate (Craven, 1964b)
- acide diliturique trihydrate (Craven, 1964c)
- acide diliturique anhydre (Bolton, 1963b)

Mais, dans l'acide diliturique anhydre, il existe un groupement énolique et l'angle $\begin{matrix} N \\ C \end{matrix}\!\!>\!C-OH$ correspondant est égal à 119°.

L'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique (paragraphe 2-2. Barbituriques non substitués en 5) possède deux liaisons C=O à caractère énolique. La longueur de la liaison C(6)⋯O(60) (1,312 Å) est plus grande que celle de C(4) ⋯ O(40) (1,265 Å) et l'angle $\begin{matrix} N \\ C \end{matrix}\!\!>\!C-O$ sur C(6) est égal à 120° alors qu'il ne dépasse pas 118° sur C(4).

Le bromhydrate de 1-méthyl uracile (Sobell, 1964) possède deux liaisons carbone-oxygène respectivement égales à 1,23 Å ($\begin{matrix} N \\ N \end{matrix}\!\!>\!C-O = 116°$) et 1,28 Å ($\begin{matrix} N \\ C \end{matrix}\!\!>\!C-O = 120°$).

Tous ces faits tendraient à prouver que les angles $\begin{matrix} N \\ C \end{matrix}\!\!>\!C-O$ et $\begin{matrix} N \\ N \end{matrix}\!\!>\!C-O$ se ferment quand il s'agit de groupements carbonyles typiques et atteignent, au contraire, pratiquement 120° lorsqu'il y a énolisation.

Parmi les substances hétérocycliques possédant des groupements carbonyles dont les angles $\begin{matrix} N \\ C \end{matrix}\!\!>\!C-O$ et $\begin{matrix} N \\ N \end{matrix}\!\!>\!C-O$ sont inférieurs à 120°, nous pouvons citer encore :

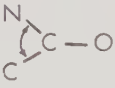
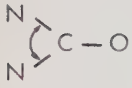
- Alloxane, $C_4H_4N_2O_5$ (Singh, 1965 a)
- Alloxantine dihydrate (Singh, 1965 b)
- Alloxane anhydre (Bolton, 1964b)
- Théophylline (Sutor, 1958 a)

- 5-éthyl-6-méthyluracile (Reeke, 1966)
- Acide 1, 3, 7, 9 tétraméthylurique (Sutor, 1963)
- 1-méthylthymine (Hoogsteen, 1963)
- Caféine (Sutor, 1958 b)

2-1-1-3-2 Les groupements imides

Les atomes d'azote en position 1 et 3 sont dans l'état d'hybridation sp_2.
La longueur des liaisons N-H n'est pas connue avec précision. Il semblerait, cependant, que l'établissement d'une liaison hydrogène N-H...O ne modifie pas la distance N-H de façon sensible; contrairement au groupement carbonyle, N-H est une liaison localisée.

Les angles C(2)-N(1)-C(6) et C(2)-N(3)-C(4) sont toujours notablement supérieurs à 120° (Tableau 2-1-d). A priori, leur ouverture pourrait s'expliquer par :

- la valeur relativement basse des angles  et  des groupements carbonyles.

- l'existence dans le cycle barbiturique de deux liaisons sp_3-sp_2 entre carbones, C(5)-C(4) et C(5)-C(6).

Nous verrons, par ailleurs, à propos des barbituriques non substitués en 5, que si les longueurs des liaisons C(5)-C(4) et C(5)-C(6) diminuent, la valeur des angles C(2)-N(1)-C(6) et C(2)-N(3)-C(4) tend à décroître.

- l'existence d'une propriété spécifique du groupement imide.

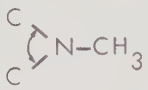
Les valeurs les plus basses de l'angle C(2)-N(1)-C(6) se rencontrent dans les structures cristallines de l'Hexobarbital et du Méphobarbital où l'hydrogène fixé sur l'atome d'azote en position 1 a été remplacé par un groupement méthyle. Il semblerait également qu'une telle substitution entraîne un léger accroissement des longueurs des liaisons N(1)-C(2) et N(1)-C(6).

	C(2)-N(1)-C(6)	C(2)-N(3)-C(4)
Hexobarbital	123,5°	126,9°
Cyclobarbital	126,4	126,0
Méphobarbital	124,7	125,1
Méphébarbital	126,4	125,9
Médomine	126,8	127,1
Sonéryl	126,1	126,3
Véronal I	126,4	126,3
Véronal II	126,8	126,8
Vinbarbital I	126,3	127,0
Amobarbital I	126,2	126,2
Amobarbital II A	126,7	126,2
Amobarbital II B	127,0	126,2
Valeurs moyennes	126,1°	126,3°
	126,2°	

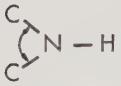
Tableau 2-1-d : Valeurs des angles C(2)-N(1)-C(6) et C(2)-N(3)-C(4)

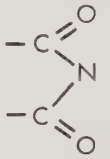
L'alloxane (Bolton, 1964 b - Singh, 1965) possède un hétérocycle très voisin du cycle barbiturique; il est normal, par conséquent, que les valeurs des angles soient très proches de 126°.

Dans la pyrimidine (Wheatley, 1960), les angles (115°) sont nettement inférieurs à 120° alors que l'hétérocycle

est beaucoup plus régulier. En définitive, il semblerait que les angles et  sont nettement supérieurs à 120° si le groupement N-H est entouré de deux carbonyles dont les angles sont, eux, inférieurs à 120° :

- Théophylline (Sutor, 1958 a)
- 5-éthyl-6-méthyl uracile (Reeke, 1966)
- Bromhydrate de 1-méthyl uracile (Sobell, 1964)
- Acide 1,3,7,9 tétraméthylurique (Sutor, 1963)
- 1-méthylthymine (Hoogsteen, 1963)
- Caféine (Sutor, 1958 b)

L'ouverture des angles  dans le cycle barbiturique serait due

à une propriété spécifique du groupement  plutôt qu'à

l'allongement des liaisons C(4)-C(5) et C(5)-C(6).

2-1-1-3-3 Les liaisons C-N

Le tableau 2-1-a montre que les liaisons C-N appartiennent à trois catégories distinctes :

- Liaisons N(1)-C(6) et N(3)-C(4)

L'atome de carbone est lié au carbone tétraédrique en position 5.

- Liaisons N(1)-C(2) et N(3)-C(2)

L'atome de carbone est lié à l'atome d'oxygène en position 2.

- Liaisons N(1)-C(10)

Elles intéressent les groupements méthyles substitués sur l'atome d'azote en position 1.

2-1-1-3-3-1 Liaisons N(1)-C(6) et N(3)-C(4)

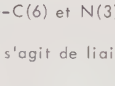
L'analyse d'un grand nombre de structures cristallines de barbituriques permet de mettre en évidence une propriété très remarquable des liaisons N(1)-C(6) et N(3)-C(4).

Pour une structure donnée, si l'atome de carbone appartient à un groupement carbonyle dont l'atome d'oxygène est engagé dans une liaison N-H...O, la liaison C-N est systématiquement plus courte (Tableau 2-1-e). Autrement dit, l'allongement de la distance C - O s'accompagne d'un raccourcissement de la liaison C - N correspondante.

Cette dernière règle n'est pas valable pour l'Hexobarbital car l'hydrogène fixé sur l'atome d'azote en position 1 a été remplacé par un groupement méthyle, ce qui entraîne une augmentation de la distance N(1)-C(6).

	N(1)-C(6)	N(3)-C(4)
Hexobarbital	1,372* Å	1,370 Å
Cyclobarbital	1,376	1,364*
Méphobarbital	1,36	1,35*
Méphébarbital	1,374*	1,383
Médomine	1,354*	1,372
Sonéryl	1,375	1,373*
Véronal I	1,384	1,371*
Véronal II	-	-
Vinbarbital I	1,357*	1,369
Amobarbital I	1,378	1,361*
Amobarbital II A	1,372	1,363*
Amobarbital II B	1,369	1,361*
Valeurs moyennes	1,370 ⌒ 1,367	
	1,369 Å	
	N-C = 1,373 Å	
	N-C* = 1,363	

Tableau 2-1-e : Valeurs des distances N(1)-C(6) et N(3)-C(4)

(L'astérisque indique qu'il s'agit de liaisons )

Le cas du véronal II n'a pas été envisagé puisque la molécule est placée en position particulière, les atomes C(2) et C(5) étant sur un axe binaire.

2-1-1-3-3-2 Liaisons N(1)-C(2) et N(3)-C(2)

Le groupement carbonyle C(2)=O(20) joue un rôle apparemment symétrique vis à vis des liaisons N(1)-C(2) et N(3)-C(2). L'allongement de la distance C-O ne devrait donc pas, en principe, introduire une dissymétrie dans les longueurs de liaison. Les différences ob-

servées ne sont pas cohérentes mais elles semblent pourtant dues aux liaisons hydrogène qui s'établissent autour du cycle barbiturique.
La valeur moyenne des distances N(1)-C(2) et N(3)-C(2) est égale à 1,374 Å. Elle est tout à fait comparable à celle des distances N(1)-C(6) et N(3)-C(4) (1,369 Å).

2-1-1-3-3-3 Liaisons N(1)-C(10)

La longueur observée de la liaison N(1)-C(10) (1,50 Å) dans le Méphobarbital est légèrement supérieure à la valeur moyenne de 1,48 Å constatée dans les structures de Pyrimidines et de Purines (cet écart est peut être dû au fait que l'on n'a pas pu placer les atomes d'hydrogène liés au carbone C(10)). Au contraire, dans la structure cristalline de l'Hexobarbital, la distance N(1)-C(10) (1,476 Å) est rigoureusement conforme à ce qu'on observe habituellement.

2-1-1-3-4 Le carbone tétraédrique

Les différences observées entre les longueurs des liaisons C(5)-C(4) et C(5)-C(6) ne semblent pas être liées à l'allongement des groupements carbonyles C(4)=O(40) et C(6)=O(60) lorsqu'ils sont engagés dans une liaison hydrogène.

	C(4)-C(5)-C(6)
Hexobarbital	110,9 Å
Cyclobarbital	113,1
Méphobarbital	111,2
Méphébarbital	113,7
Médomine	113,5
Sonéryl	113,5
Véronal I	114,1
Véronal II	113,7
Vinbarbital I	113,2
Amobarbital I	113,5
Amobarbital II A	113,8
Amobarbital II B	113,5

Tableau 2-1-f : Valeurs de l'angle C(4)-C(5)-C(6)

La valeur moyenne des distances C(5)-C(4) et C(5)-C(6) est égale à 1,521 Å . Elle est légèrement supérieure à la valeur trouvée chez les barbituriques non substitués en 5 et possédant un carbone tétraédrique. Mais, la double substitution en position 5 ne semble pas introduire de perturbation appréciable sur le cycle barbiturique.

Bien que l'atome de carbone C(5) soit hybridé sp_3, l'angle C(4)-C(5)-C(6) est toujours supérieur à 109, 5°(Tableau 2-1-f). Une telle propriété est sans aucun doute liée à la géométrie propre du cycle barbiturique (fermeture des angles des groupements carbonyles par exemple).

2-1-2 LES SUBSTITUANTS EN 5

2-1-2-1 Le groupement méthyle

Deux composés seulement présentent un groupement méthyle en position 5 : l'Hexobarbital et le Méphébarbital. La position des atomes d'hydrogène est classique : le carbone C(51) s'intercale entre deux d'entre eux et les distances carbone-hydrogène sont sensiblement égales (Figure 2-1-a) .

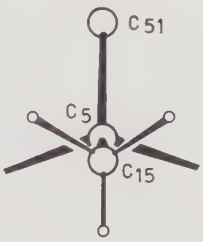


Figure 2-1-a : Stéréochimie du groupement méthyle

Les plans de symétrie des tétraèdres construits sur C(5) e C(15) ne coïncident pas exactement : la molécule n'étant pas isolée, elle subit des tensions dans le cristal .La distance C(5)-C(15) est identique dans les deux

structures cristallines :

C(5)-C(15) = 1,536 Å

Hexobarbital

C(5)-C(15) = 1,538 Å

Méphébarbital

2-1-2-2 Le groupement éthyle

2-1-2-2-1 Orientation

Si le barbiturique possède un substituant cyclique, le groupement éthyle est pratiquement dans le "plan de symétrie" du cycle barbiturique : Cyclobarbital, Méphobarbital, Médomine (Figure 2-1-b). Chez les barbituriques à substituants exclusivement linéaires, le groupement éthyle s'écarte un peu plus de ce plan à cause des interactions avec les hydrogènes appartenant à des chaînes voisines (Sonéryl, Véronal...).

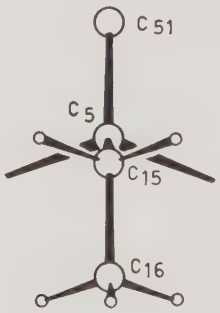


Figure 2-1-b : Stéréochimie du groupement éthyle

2-1-2-2-2 Distances interatomiques et angles de valence

L'angle C(5)-C(15)-C(16) (Figure 2-1-b) est toujours supérieur à 109°. Un tel phénomène semble dû à la position relative du radical éthyle par rapport au cycle barbiturique : il ne peut y avoir interpénétration des atomes d'hydrogène du méthyle C(16) et des atomes du cycle (Tableau 2-1-g).

	C(5)-C(15)-C(16)
Cyclobarbital	113,1°
Méphobarbital	114,7
Médomine	114,2
Sonéryl	113,6
Véronal I	114,6 et 114,8
Véronal II	115,2
Vinbarbital I	113,6
Amobarbital I	114,4
Amobarbital II A	115,4
Amobarbital II B	115,6

Tableau 2-1-g : Valeurs de l'angle C(5)-C(15)-C(16)

	C(5)-C(15)	C(15)-C(16)
Cyclobarbital	1,543 Å	1,524 Å
Méphobarbital	1,54	1,54
Médomine	1,551	1,523
Sonéryl	1,540	1,535
Véronal I	1,545 et 1,562	1,517 et 1,504
Véronal II	1,542	1,520
Vinbarbital I	1,550	1,518
Amobarbital I	1,540	1,527
Amobarbital II A	1,545	1,522
Amobarbital II B	1,548	1,510
Valeurs moyennes	1,546	1,522

Tableau 2-1-h : Valeurs des distances C(5)-C(15) et C(15)-C(16)

La longueur de la liaison C(15)-C(16) est toujours plus petite que la distance C(5)-C(15) (Tableau 2-1-h). Ce résultat surprenant pourrait être dû, en fait, à l'agitation thermique plus grande du carbone C(16).

2-1-2-2-3 Position des atomes d'hydrogène

La position des atomes d'hydrogène est normale : configuration décalée. Cependant, les plans de symétrie des différents tétraèdres ne coïncident pas exactement à cause des interactions moléculaires.

2-1-2-3 Le groupement butyle

Seul le Sonéryl possède un radical butyle. La chaîne est située approximativement dans le "plan de symétrie" du cycle barbiturique. Le carbone C(54) s'en écarte notablement mais il est vrai que sa position est imprécise. L'agitation thermique des atomes terminaux est considérable et seule la longueur de la liaison C(5)-C(51) (1,533 Å) nous paraît avoir une valeur acceptable. L'ouverture de l'angle C(5)-C(51)-C(52) (114,2°) est du même ordre de grandeur que celle du groupement éthyle;le phénomène est identique. La configuration de la chaîne est classique : les atomes d'hydrogène sont dans la position décalée (rappelons, toutefois, que le carbone C(54) semble avoir une position intermédiaire entre les configurations décalées et éclipsées, mais sa position est douteuse).

2-1-2-4 Les autres radicaux alkyles

Les autres groupements rencontrés dans les dérivés de l'acide barbiturique sont les suivants :

- radical isoamyle : Amobarbital I et II (Craven, 1969b)
- radical 1-méthylbutényle : Vinbarbital I (Craven,1969c)

Les propriétés sont analogues à celles du radical butyle :

- ouverture de l'angle C5)-C(51)-C(52)
- position des chaînes situées au voisinage du "plan de symétrie" du cycle barbiturique
- grande agitation thermique des extrémités des chaînes et raccourcissement des longueurs de liaison correspondantes.

2-1-2-5 Les substituants cycliques

2-1-2-5-1 Orientation

L'orientation des substituants cycliques est très variable et semble n'obéir à aucune règle précise. Une comparaison entre les différents barbituriques qui possèdent le même substituant montre que la position des cycles dépend essentiellement du milieu cristallin. L'énergie d'empêchement à la rotation est faible et la mobilité des cycles semble grande. L'exemple du cycle hexényle est le plus typique. Dans le Cyclobarbital, son plan moyen est pratiquement parallèle au "plan de symétrie" du cycle barbiturique. Dans l'Hexobarbital, il occupe une position apparemment quelconque par rapport à ce plan.

Nous verrons que la notion de mobilité des substituants est importante lorsqu'il s'agira d'élucider le mécanisme d'action pharmacologique des barbituriques.

2-1-2-5-2 Le cycle hexényle

Deux dérivés de l'acide barbiturique possèdent un cycle hexényle : l'Hexobarbital et le Cyclobarbital. Malheureusement, les résultats cristallographiques obtenus dans les deux cas sont d'inégale valeur et ne permettent pas de faire une comparaison valable. En effet, dans le Cyclobarbital, l'agitation thermique des atomes du cycle hexényle est considérable. Dans ces conditions, cette dernière ne devrait pas pouvoir être représentée par la fonction ellipsoïdale gaussienne habituelle; les angles de valence et les longueurs de liaison du cycle hexényle dans le Cyclobarbital nous semblent avoir d'autant moins de signification qu'on est plus éloigné de la liaison C(51)-C(56) entre atomes de carbone hybridés sp_2 : l'agitation thermique est, en effet, maximum pour les carbones C(53) et C(54). (Tableau 2-1-a).

2-1-2-5-2-1 Conformation

Les atomes de carbone C(51) et C(56) sont dans l'état d'hybridation sp_2; il en résulte que les atomes C(51), C(52), C(56) et C(55) sont dans un même plan. Les écarts au plan moyen sont d'ailleurs plus faibles dans la structure cristalline de l'Hexobarbital. Les atomes C(53) et C(54) sont situés de part et d'autre de ce plan : il existe donc deux configurations possibles du cycle hexényle lié au cycle barbiturique, énantiomorphes l'une de l'autre (Tableau 2-1-a).

En résumé, le cycle hexényle a la même configuration d'ensemble dans les deux structures cristallines étudiées.

2-1-2-5-2-2 Longueurs de liaison et angles de valence

La longueur de la liaison conjuguée C(51)-C(56) est pratiquement identique dans les deux structures cristallines. Elle est comparable à la valeur trouvée dans le cycle heptényle de la Médomine :

Hexobarbital	(1,324 Å)
Cyclobarbital	(1,329 Å)
Médomine	(1,323 Å)

Dans le Cyclobarbital, la longueur de la liaison C(53)-C(54) (1,392 Å) nous paraît tout à fait surprenante. Expérimentalement, il n'apparaît pas que le cycle hexényle lié au cycle barbiturique soit statistiquement dans les deux configurations énantiomorphes . L'ouverture des angles C(52)-C(53)-C(54) et C(53)-C(54)-C(55) semble montrer que l'agitation thermique est responsable de ce résultat inexact (Tableau 2-1-a).

	C(52)-C(53)-C(54)	C(53)-C(54)-C(55)
Hexobarbital	111,2°	110,3°
Cyclobarbital	115,7	115,8

Les valeurs des angles des carbones hybridés sp_3 s'écartent d'autant plus de la valeur théorique qu'ils sont proches de la liaison conjuguée. On observe une certaine tendance à la symétrie des liaisons sp_3-sp_3 et sp_3-sp_2 entre atomes de carbone. La liaison la plus grande semble être C(52) - C(53).

La distance C(5)-C(51) est plus grande dans l'Hexobarbital (1,551 Å) que dans le Cyclobarbital (1,535 Å); une telle propriété pourrait être liée à l'orientation du cycle hexényle par rapport au cycle barbiturique.

2-1-2-5-3 Le cycle benzénique

Nous avons étudié le cycle benzénique dans les structures cristallines du Méphobarbital et du Méphébarbital.

2-1-2-5-3-1 Conformation

On a déjà vu (chapître I) qu'il fallait être particulièrement prudent dans l'interprétation des tests d'hypothèse. Dans le Méphobarbital, les écarts au plan moyen du cycle benzénique sont légèrement plus grands; la valeur du χ^2 est égale à 6,5 . Dans le Méphébarbital, les données cristallographiques sont beaucoup plus précises et la valeur du χ^2 est considérablement plus forte (23,0).

En définitive, nous ne savons pas s'il faut attribuer les écarts observés (au plan moyen du cycle barbiturique) à l'influence du milieu cristallin, ou si, au contraire, ces derniers sont dûs aux seules erreurs expérimentales. Nous admettrons donc que le cycle benzénique est plan.

2-1-2-5-3-2 Longueurs de liaison et angles de valence

Les écarts par rapport aux valeurs théoriques semblent dûs à la forte agitation thermique des atomes concernés. Dans le Méphébarbital, la distance trop courte C(54)-C(55) (1,362 Å) correspond aux atomes les plus agités. Dans le Méphobarbital, l'étirement apparent du cycle pourrait être attribué à la très forte agitation des atomes C(53), C(54) et C(55) (Tableau 2-1-a).
La distance C(5)-C(51) est sensiblement la même dans le Méphobarbital (1,55 Å) et le Méphébarbital (1,544 Å).

2-1-2-5-4 Le cycle heptényle

Un seul composé barbiturique possède un cycle heptényle : la Médomine.

2-1-2-5-4-1 Conformation

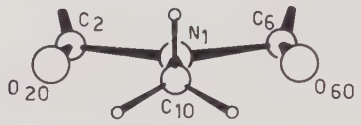
La conformation est du type "chaise"; les atomes sont répartis dans trois plans différents (cf. 2ème partie - paragraphe 5).

2-1-2-5-4-2 Longueurs de liaison et angles de valence

Les comparaisons sont impossibles puisque seule la Médomine possède un cycle heptényle. On peut dire, néanmoins, que les résultats trouvés sont voisins de ceux du cycle hexényle.

2-1-3 LES SUBSTITUANTS EN 1 ET 3

Il s'agit essentiellement du groupement méthyle en position 1. Nous l'avons rencontré dans deux composés seulement : le Méphobarbital et l'Hexobarbital. Seules les données cristallographiques de l'Hexobarbital sont suffisamment précises pour permettre de placer les atomes d'hydrogène. La stéréochimie du radical méthyle dans un cycle barbiturique peut être représentée par la figure suivante :



Les atomes d'oxygène s'insèrent entre deux atomes d'hydrogène.

2-2 BARBITURIQUES NON SUBSTITUES EN 5

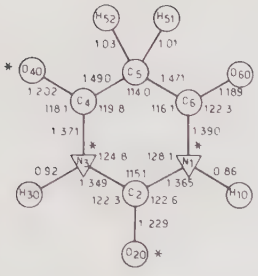
D'une façon générale, les résultats cristallographiques sont moins précis que pour les barbituriques disubstitués en 5 et les comparaisons plus difficiles à établir. On peut distinguer deux grands groupes suivant l'état d'hybridation du carbone en position 5 :

- Barbituriques à carbone sp_3 en 5
- Barbituriques à carbone sp_2 en 5

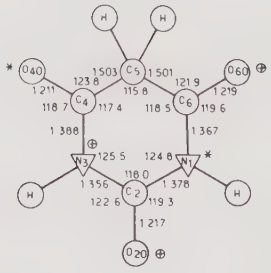
2-2-1 BARBITURIQUES A CARBONE SP_3 EN 5

Ils possèdent dans l'ensemble les propriétés des barbituriques disubstitués en 5.

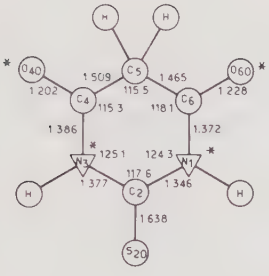
Les groupements carbonyles ont un caractère nettement cétonique. Leur allongement sous l'action de liaisons hydrogène de natures



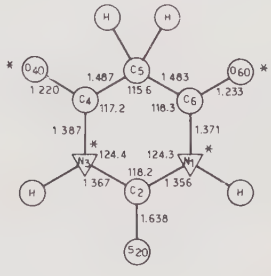
Acide barbiturique anhydre (Bolton, 1963)



Acide barbiturique dihydrate (Jeffrey, 1961)

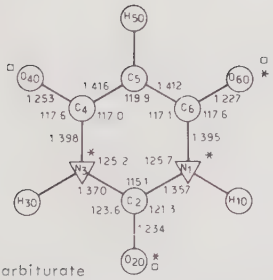


A



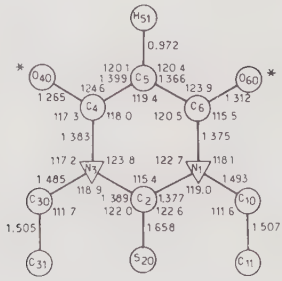
B

Acide thio-2 barbiturique (Calas, 1968)



Ion barbiturate

dans le Barbiturate d'Ammonium (Craven, 1964)



Acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique

Tableau 2-2-a : Barbituriques non substitués en 5

★ atomes appartenant à une liaison hydrogène N-H...O

□ atomes appartenant à une liaison hydrogène NH_4^+...O

⊕ atomes appartenant à une liaison hydrogène H_2O...O

diverses s'accompagne toujours d'une dissymétrie des liaisons C-N correspondantes. Les liaisons entre le carbone en position 5 et ses voisins en 4 et 6 sont plus courtes, et l'angle de valence plus grand, que pour les barbituriques disubstitués en 5 :

- Acide barbiturique anhydre : 1,48 Å et 114,0°
- Acide barbiturique dihydrate : 1,50 Å et 115,8°
- Acide thio-2 barbiturique : 1,49 Å et 115,5°

2-2-2 BARBITURIQUES A CARBONE SP_2 EN 5

Deux barbituriques à carbone sp_2 en 5 sont actuellement connus : l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique et l'ion barbiturate dans le barbiturate d'ammonium.

2-2-2-1 Conformation

Dans les deux cas, le cycle barbiturique est pratiquement plan. L'atome d'hydrogène lié au carbone en position 5 s'écarte notablement du plan moyen calculé, surtout en ce qui concerne l'ion barbiturate. Les écarts au plan moyen sont les suivants :

	Ion barbiturate		Acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique
	Å		Å
N(1)	-0,001		0,011
C(2)	0,002		-0,012
N(3)	0,020		0,010
C(4)	-0,001		-0,006
C(5)	-0,016		0,005
C(6)	-0,006		-0,007
O(20)	-0,011	S(20)	-0,052
O(40)	0,000		-0,020
O(60)	0,012		-0,047
H(50)	-0,300	H(51)	-0,042

La structure cristalline de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique est connue avec une très bonne précision (facteur de reliabilité final égal à 0,03). L'agitation thermique des atomes n'est pas très grande. Il semble bien, par conséquent, que les écarts à la planéité observés soient dûs à l'influence du milieu cristallin.

2-2-2-2 Longueurs de liaison et angles de valence

L'angle C(4)-C(5)-C(6) est très voisin de 120° dans les deux structures : hybridation sp_2 du carbone C(5).

Dans l'ion barbiturate, l'électron supplémentaire est complètement délocalisé. L'allongement des liaisons C=O n'entraîne pas de dissymétrie notable dans les distances N(1)-C(6) et N(3)-C(4) qui semblent un peu supérieures à la valeur moyenne trouvée pour les barbituriques disubstitués en 5 (1,369 Å). Les distances N(1)-C(2) et N(3)-C(2) ne seraient apparemment pas modifiées. Les longueurs des liaisons C(4)-C(5) et C(5)-C(6) sont légèrement plus grandes que les valeurs trouvées dans l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique (ce dernier ne possède pas de structure ionique). L'analyse de la structure cristalline du barbiturate d'ammonium montre que les groupements carbonyles sont fortement polarisés, l'oxygène O(40) portant la plus grande charge négative.

L'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique n'est pas ionique. L'allongement considérable des groupements carbonyles est dû à une liaison hydrogène O...H...O forte (O...O = 2,46 Å) où les deux atomes d'oxygène ont la même structure électronique (chapître III). Le milieu cristallin impose des contraintes et les liaisons ne sont pas exactement symétriques: la distance C(6)-O(60) est plus grande que C(4)-O(40); les liaisons C(5)-C(6), C(6)-N(1), N(1)-C(2) sont respectivement inférieures à C(5)-C(4), C(4)-N(3), N(3)-C(2). La délocalisation des électrons π est donc moins prononcée dans l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique (Tableau 2-2-a).

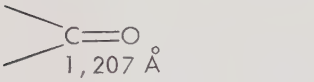
2-3 LA LIAISON CARBONE-OXYGENE

Etant donné le caractère conjugué des liaisons entre les atomes du cycle, le problème de la liaison carbone-oxygène en série barbiturique se pose en termes un peu particuliers.

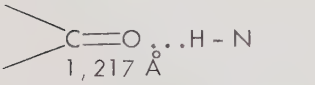
Chez les barbituriques disubstitués en 5, la valeur moyenne de la distance C-O (1,207 Å) semble devoir s'allonger de 0,01 Å lorsque l'oxygène est pris dans une liaison N-H...O (Tableau 2-1-b). L'étirement est faible mais semble significatif car il est basé sur l'analyse de douze structures précises.

Dans l'ion barbiturate, l'allongement est plus prononcé : 1,23 à 1,25 Å. Lorsque l'oxygène est pris dans une liaison hydrogène forte O...H...O, la liaison carbone-oxygène s'allonge nettement : 1,265 et 1,312 Å dans l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique.

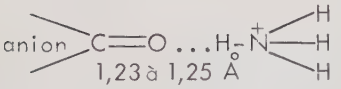
L'allongement de la distance C-O s'accompagne toujours du renforcement de la liaison O...H, cependant que le groupement carbonyle acquiert progressivement un certain caractère énolique. Mais, en aucun cas, le terme ultime qui se traduit par la formation du radical hydroxyle n'est atteint (C-OH = 1,36 à 1,40 Å) :



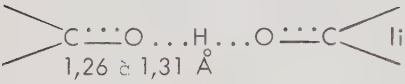
forme cétonique - pas de liaison hydrogène O...H



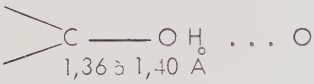
liaison hydrogène faible



liaison hydrogène moyenne



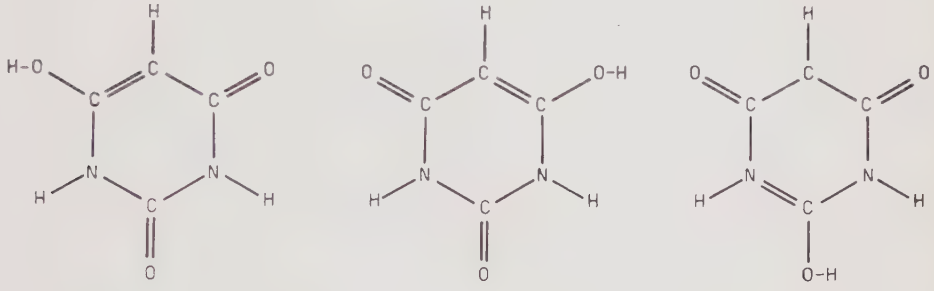
liaison hydrogène forte



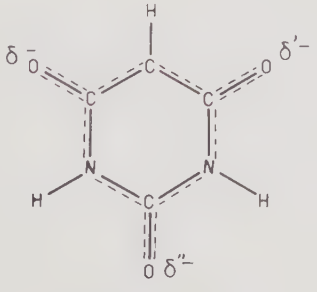
forme énolique

Le système carbone-oxygène...hydrogène pourrait être décrit par des combinaisons linéaires d'orbitales correspondant à des formules limites (théorie de la mésomérie). A notre point de vue, la liaison carbone-oxygène en série barbiturique ne devrait pas pouvoir être considérée comme ayant un caractère purement cétonique, lorsque l'oxygène est pris dans une liaison hydrogène. En effet, une tendance à l'énolisation se manifeste avec plus ou moins de vigueur suivant les cas. Apparemment, de nombreux intermédiaires sont possibles entre les formes cétoniques et énoliques typiques. Citons, par exemple, le bromhydrate de 1-Méthyluracile (Sobell, 1964) : les auteurs concluent à une forme énolique malgré la valeur de la distance C-O (1,28 Å).

Dans le cristal, les propriétés de la liaison carbone-oxygène sont telles qu'il n'est pas possible d'envisager l'énolisation des barbituriques d'une manière classique. L'étude cristallographique des structures de barbituriques non substitués en 5 (Tableau 2-2-a) montre bien l'extrême mobilité des atomes d'hydrogène fixés sur le carbone en position 5 et l'aisance avec laquelle ce dernier change d'état d'hybridation ($sp_3 \rightleftharpoons sp_2$). Mais, les formes énoliques représentées conventionnellement par les formules suivantes n'ont pas d'existence réelle dans le cristal :



Il n'y a pas en fait formation d'hydroxyle. Ou bien le carbone C(5) est hybridé sp_3 et on est en présence d'un groupement CH_2 classique, ou bien il est sp_2 et on a transfert de l'hydrogène soit pour constituer un ion (liaison O...H-N$^+$), soit entre deux atomes d'oxygène (liaison O...H...O). Dans les deux cas, le phénomène est identique qualitativement et confirme ce que l'on croît savoir sur la nature de la liaison hydrogène (interaction entre dipôles). La polarité des groupements carbonyles ou thiones augmente ; la répartition des charges est variable suivant la position du groupe polaire de telle sorte que le cycle barbiturique peut être représenté par le schéma suivant :



Les pointillés indiquent simplement que les charges sont délocalisées (les trois groupes polaires jouent, par conséquent, qualitativement le même rôle). En définitive, la céto énolisation se traduit chez les barbituriques non substitués en 5, d'une part par le caractère relativement variable de la longueur des liaisons carbone-oxygène, d'autre part par leur valeur moyenne intermédiaire entre les valeurs observées habituellement pour les groupements cétonique et énolique (l'établissement d'une liaison hydrogène O...H...O forte se traduit, en fait, par un véritable bouleversement électronique; l'étude du spectre de vibration infra rouge confirme ce point de vue : chapître III).

L'énolisation des groupements carbonyles ou thiones par les hydrogènes fixés sur les atomes d'azote en position 1 et 3 n'a pas, jusqu'à présent, pu être mise en évidence par des études cristallographiques. Le problème est particulièrement important pour les barbituriques disubstitués en 5; ils sont,en effet, actifs au point de vue pharmacodynamique.

2-4 INFLUENCE DES SUBSTITUANTS R ET R' SUR LA STRUCTURE ELECTRONIQUE DU CYCLE BARBITURIQUE

L'étude des structures cristallines apporte peu de renseignements. Le seul résultat certain est l'allongement des longueurs des liaisons C(5)-C(4) et C(5)-C(6) lorsque les hydrogènes fixés sur le carbone en 5 sont remplacés par les radicaux R et R'.

Le milieu cristallin étant "statique", il est difficile de préciser, par l'investigation cristallographique, quelle peut être l'influence des substituants sur la polarité des groupements carbonyles ou thiones, l'acidité des hydrogènes fixés sur les atomes d'azote en 1 et 3, la répartition et le signe des charges nettes sur le cycle barbiturique.

Tous ces problèmes évoqués ont une importance considérable dans le mécanisme d'action pharmacodynamique des barbituriques. La propriété hypnotique peut être due à plusieurs facteurs :

- le cycle barbiturique perturbé par R et R'
- la propriété intrinsèque des radicaux R et R'
- l'ensemble cycle barbiturique et radicaux liposubles.

Le troisième cas est, sans aucun doute, le plus probable, d'où la difficulté.

CHAPITRE III

INTERACTIONS MOLECULAIRES

L'apport de l'étude des interactions moléculaires à la recherche pharmacodynamique est extrêmement important. Infiniment plus simple que le milieu biologique, compact, le cristal peut fournir un grand nombre de renseignements sur les possibilités de liaison des molécules entre elles.

L'analyse des structures cristallines de différents barbituriques permet de mettre en évidence des interactions de nature diverse. Mais, le résultat fondamental est l'existence de liaisons hydrogène entre les cycles barbituriques.

3-1 LES LIAISONS HYDROGENE

Nous avons mis en évidence deux types bien distincts de liaison hydrogène :

- liaison hydrogène N-H...O
- liaison hydrogène forte O...H...O

3-1-1 LA LIAISON HYDROGENE N-H...O

Dans le cristal, les cycles barbituriques s'associent par liaison hydrogène N-H...O de trois manières différentes :

- liaison hydrogène simple

Le nombre de liaisons hydrogène entre deux cycles barbituriques adjacents est égal à un (e.g. Hexobarbital - 2ème partie).

- liaison hydrogène double pont

Chaque cycle barbiturique est lié à un autre cycle par l'intermédiaire d'un oxygène des groupements carbonyles et d'un hydrogène fixé sur les atomes d'azote en position 1 ou 3. L'immense majorité des structures cristallines de barbituriques présente une liaison de ce type (e.g. Méphobarbital - 2ème partie).

- liaison hydrogène bifide

L'oxygène de l'un des groupements carbonyles du cycle est lié à deux atomes d'hydrogène (e.g. Médomine - 2ème partie).

Dans le tableau 3-1-a , nous avons rassemblé les valeurs des distances N---O et H...O pour les barbituriques disubstitués en 5 dont la structure cristalline est connue.

	N---O	H...O
Hexobarbital	2,88 Å	2,05 Å
Cyclobarbital	2,87 - 2,90	2,04
Méphobarbital	2,89	non observée
Méphébarbital	2,89 - 2,90	2,00 - 2,01
Médomine	2,87 - 2,89	2,00 - 2,05
Sonéryl	2,86 - 2,87	1,91 - 1,95
Véronal I (Craven, 1969 a)	2,87 - 2,89	1,94 - 2,02
Véronal II (Craven, 1969 a)	2,87	2,03
Vinbarbital I (Craven, 1969 c)	2,87 - 2,92	1,90 - 1,93
Amobarbital I (Craven, 1969 b)	2,89 - 2,91	2,07 - 2,08
Amobarbital II (Craven, 1969 b)	2,86 - 2,88	1,96 - 2,08
	2,91 - 2,92	2,21 - 2,27
Valeurs moyennes	2,89 Å	2,03 Å

Tableau 3-1-a : Valeurs des distances N---O et H...O pour les structures cristallines de quelques barbituriques disubstitués en 5

Les valeurs moyennes calculées n'ont qu'une signification très relative car elles concernent des structures cristallines distinctes. On constate, cependant, que les différentes valeurs observées s'en écartent assez peu. La liaison hydrogène N-H...O est, par conséquent, bien caractérisée: des structures cristallines non identiques conduisent à des distances N---O et H...O voisines malgré la différence d'encombrement stérique des molécules.

3-1-2 LA LIAISON HYDROGENE FORTE O...H...O

Actuellement, le seul cas connu de liaison hydrogène forte O...H...O en série barbiturique a été mis en évidence par l'étude de la structure cristalline de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique au moyen des rayons X. En effet, la distance O---O séparant deux atomes d'oxygène de

molécules différentes a été trouvée particulièrement courte (2,46 Å). Les résultats cristallographiques ont été confirmés ensuite par spectroscopie d'absorption infrarouge . Cette dernière technique a permis également la découverte de nouvelles propriétés de la molécule.

3-1-2-1 Propriétés générales

La liaison hydrogène forte O...H...O ne peut exister que si les atomes d'oxygène sont électroniquement identiques (par exemple, les deux groupements carbonyles de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique sont semblables). Son établissement correspond à un véritable bouleversement électronique au point de vue des orbitales moléculaires et, par conséquent, elle ne doit pas être confondue avec la liaison plus classique O-H...O. Nous préférons adopter la notation O...H...O qui fait jouer un rôle symétrique aux différents atomes. De fait, si elle peut s'établir librement, l'atome d'hydrogène occupe, entre les deux oxygènes, soit un seul site à égale distance de ces derniers, soit deux sites symétriques. Son énergie est plus grande que pour la liaison O-H...O; il y a, semble-t-il, une véritable conjugaison entre les oxygènes par l'intermédiaire de l'atome d'hydrogène.

3-1-2-2 Etude d'un exemple : l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique

3-1-2-2-1 Les résultats cristallographiques

La structure cristalline de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique présente une distance O---O égale à 2,46 Å (les deux atomes d'oxygène appartiennent à deux molécules différentes et ne sont pas homologues par un élément de symétrie). Cette valeur remarquable est nettement inférieure à la distance entre atomes d'oxygène dans une liaison hydrogène O-H...O classique (2,7 Å). Malgré l'impossibilité de placer l'atome d'hydrogène H(52) entre les deux oxygènes, la présence d'une liaison hydrogène forte O...H...O peut être considérée comme certaine. L'allongement des liaisons C=O (C(6)···O(60) = 1,312 Å et C(4)···O(40)= 1,265 Å) qui prennent un caractère "énolique" (*), non seulement confirme l'hypothèse

(*) Nous avons mis le mot "énolique" entre guillemets pour bien indiquer qu'il ne s'agit pas de formes énoliques classiques. En fait, seuls les calculs de la chimie quantique pourraient rendre compte de tels phénomènes.

de la liaison forte, mais encore apporte une information précieuse sur la nature de celle-ci : modification profonde des orbitales moléculaires par rapport aux molécules isolées et création d'un type nouveau de conjugaison entre atomes d'oxygène. (D'ailleurs, nous avons déjà vu (chapître II) que l'allongement des groupements carbonyles engagés dans une liaison hydrogène perturbait le cycle barbiturique, mais, quantitativement le phénomène était infiniment moins important).

Le milieu cristallin impose des contraintes. Il n'est, par conséquent, pas étonnant que la liaison O...H...O dans le cristal d'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique ne soit pas très symétrique. Cette dissymétrie n'affecte pas seulement les liaisons C⋯O; le cycle barbiturique lui-même est déformé (C(5)-C(4) = 1,399 Å et C(5)-C(6) = 1,366 Å).

Le carbone C(5) est hybridé sp_2 dans le cristal (groupement CH). On peut se demander si la liaison hydrogène forte existe encore à l'état dissous ou si, au contraire, le C(5) est dans l'état d'hybridation sp_3 (groupement CH_2). Pour tenter d'apporter une réponse, nous avons entrepris l'étude spectroscopique par absorption infrarouge de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique.

3-1-2-2-2 Les résultats spectroscopiques (absorption infrarouge

3-1-2-2-2-1 Structure à l'état solide

Le spectre d'absorption infrarouge de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique à l'état solide (Figure 3-1-a) rend compte des propriétés suivantes :

- absence du groupement C=O cétonique.

- présence de diverses bandes caractéristiques du groupement O C C C O d'une forme énolique.

- existence des bandes de valence spécifiques du groupement CH "aromatique" (on notera en particulier une bande de valence ν(CH) à 3070 cm^{-1}, bien distincte des bandes ν(CH) aliphatiques qui se trouvent juste en dessous de 3000 cm^{-1} : Figure 3-1-b).

- établissement d'une liaison hydrogène très forte O...H...O quasi symétrique (bande de valence vers 1200 cm^{-1} : Figure 3-1-a).

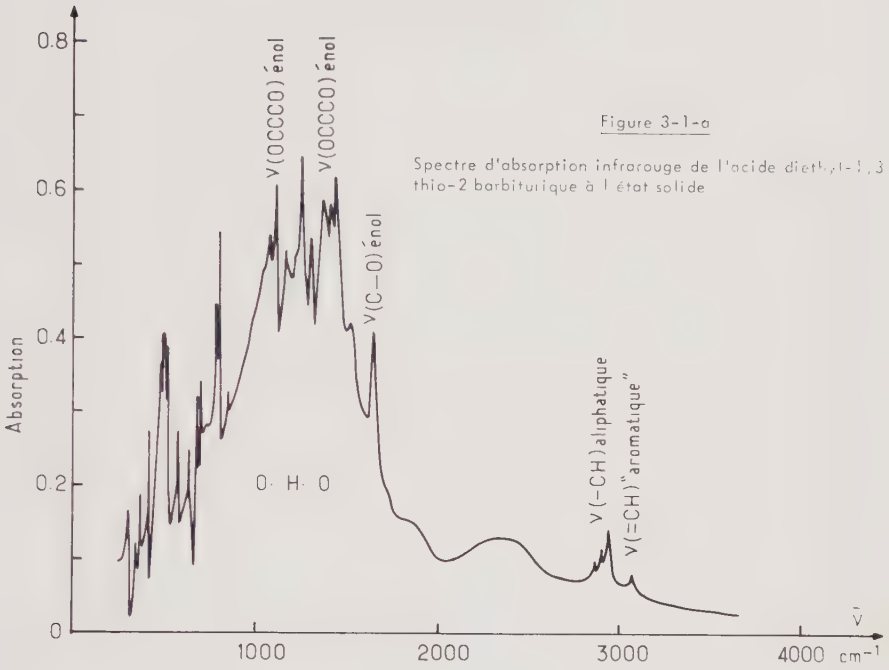


Figure 3-1-a

Spectre d'absorption infrarouge de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique à l état solide

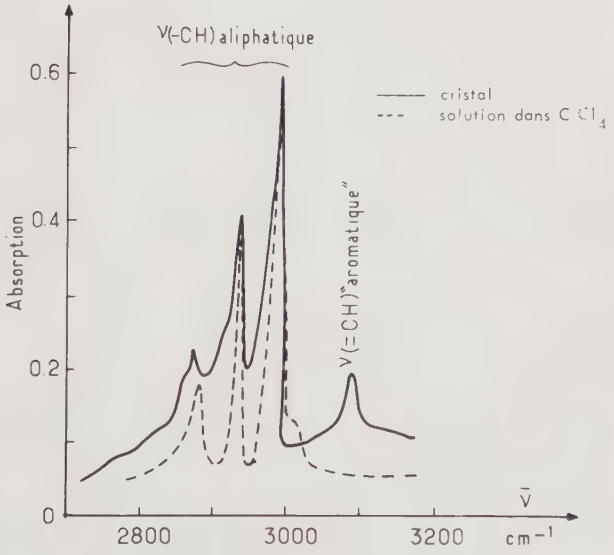


Figure 3-1-b : Spectre d'absorption infrarouge de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique dans le domaine de fréquences compris entre 2700 et 3200 cm^{-1}

La spectroscopie d'absorption infrarouge confirme donc entièrement les résultats obtenus sur l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique à l'état solide par radiocristallographie.

3-1-2-2-2-2 Structure à l'état dissous

A l'état dissous, les propriétés de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique se modifient de façon remarquable. Les spectres d'absorption infrarouge montrent la disparition des bandes caractéristiques du groupement O C C C O et du CH "aromatique" en même temps que celle de la liaison hydrogène forte (Figures 3-1-b et 3-1-c). Parallèlement, apparaît le doublet spécifique du C=O cétonique (Figure 3-1-c et Figure 3-1-d).

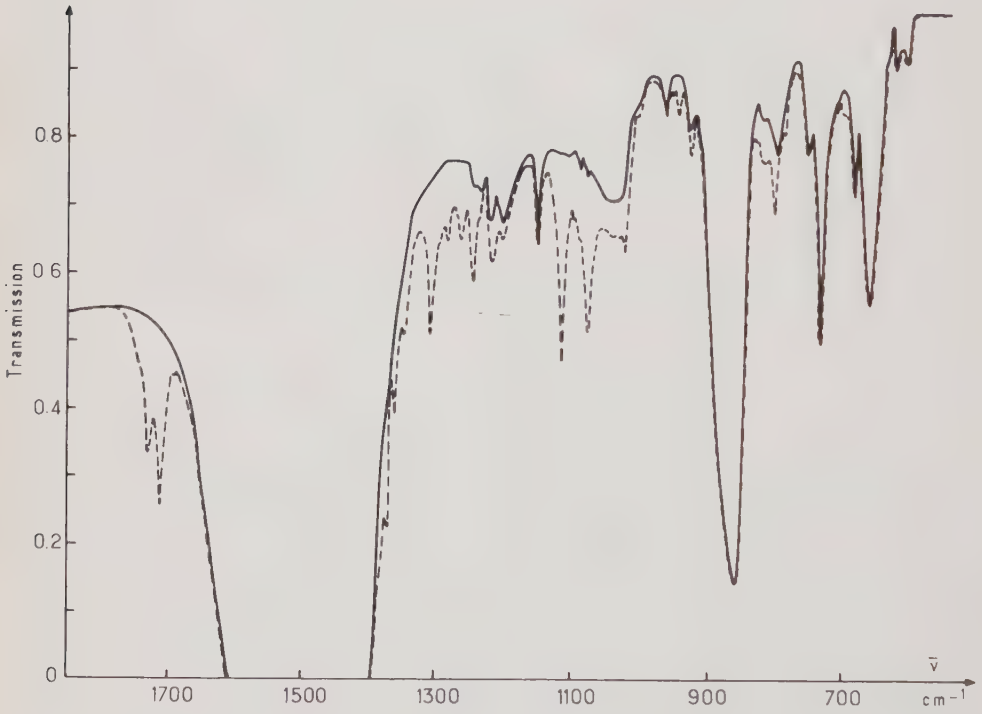


Figure 3-1-c : Spectre d'absorption infrarouge de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique à l'état dissous dans CS_2

——— solvant (CS_2)
--- forme cétonique dans CS_2

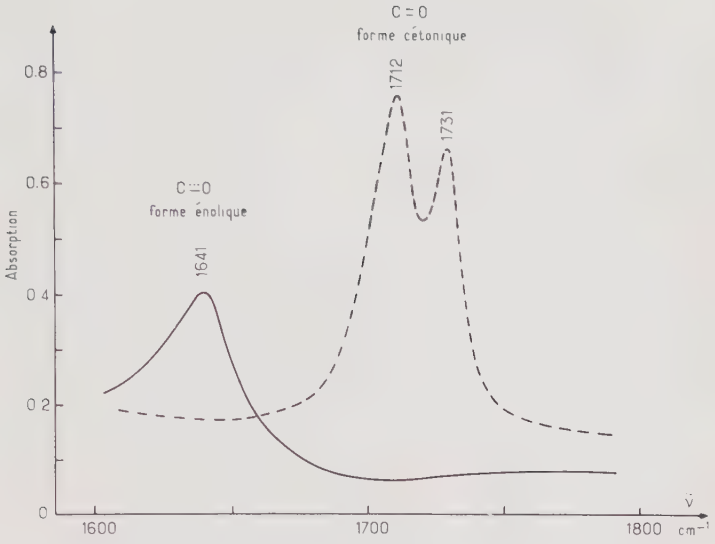


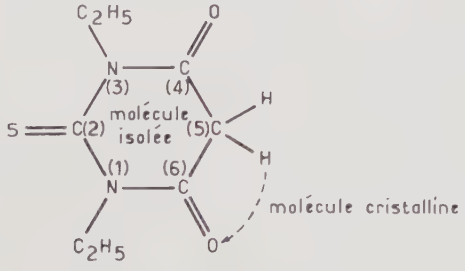
Figure 3-1-d : Spectre d'absorption infrarouge de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique dans le domaine de fréquences compris entre 1600 et 1800 cm^{-1}

—— cristal : forme énolique

--- solution dans CCl_4 : forme cétonique

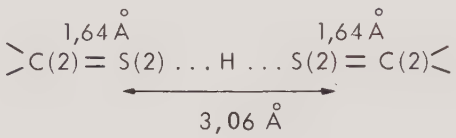
3-1-2-2-3 Interprétation des résultats

Les résultats cristallographiques et spectroscopiques montrent bien l'extrême mobilité des atomes d'hydrogène fixés sur le carbone en position 5. A l'état isolé, la molécule correspond à la formule conventionnelle suivante :



A l'état solide, on assiste à un véritable transfert de l'hydrogène et à l'établissement d'une liaison hydrogène forte par son intermédiaire. Les propriétés de la molécule sont très différentes suivant qu'elle est isolée ou, au contraire, pourvue d'un environnement qui est, en quelques sorte, responsable d'un phénomène d'induction à courte distance. Rappelons que, dans la structure cristalline de l'acide barbiturique, l'"acidité" des atomes d'hydrogène en C(5) ne va pas jusqu'à leur transfert (Bolton, 1963). L'influence des substituants sur l'hétérocycle (l'atome de soufre en particulier) n'est peut-être pas étrangère à une propriété aussi remarquable.

On peut se demander si une situation analogue ne se retrouve pas dans la structure de l'acide thio-2 barbiturique (Calas, 1968). Un hydrogène de l'une des deux molécules indépendantes serait situé (*) entre deux atomes de soufre pour donner une liaison S...H...S. En effet, la distance S---S anormalement courte et l'alignement des groupements thiones ont attiré notre attention (**) :



Mais, aucune des deux molécules indépendantes n'est assez plane pour qu'on puisse affirmer que le C(5) est hybridé sp_2 ; les distances C(6)-C(5) et C(6)-C(4) sont plus près de 1,49 que de 1,40 Å. Enfin, les valeurs de l'angle C(4)-C(5)-C(6) sont nettement inférieures à 120° (Tableau 2-2-a).

(*) Les atomes d'hydrogène n'ont pas pu être placés sur des synthèse de Fourier "différence".

(**) Rappelons que pour le soufre le diamètre de Van der Waals est estimé ordinairement à 3,7 Å. La liaison simple C—S serait égale à 1,82 Å et la liaison conjuguée C=S aurait pour valeur 1,56 Å (Alléaume, 1967).

3-2 LES INTERACTIONS DIPÔLE-DIPÔLE

Bolton (1963-1964) a observé, dans un certain nombre de structures cristallines (acide barbiturique anhydre, alloxane), des distances intermoléculaires $\rangle C{=}O \ldots C(=O)\langle$ particulièrement courtes (2,77 à 2,90 Å). La liaison σ d'un des groupes carbonyles est alors dirigée vers l'atome de carbone du second. De plus, dans la structure cristalline de l'acide barbiturique anhydre (Bolton 1963 a), on voit nettement que cette dernière est approximativement colinéaire avec la direction des orbitales π du cycle barbiturique.

En fait, nous sommes en présence d'interactions dipôle-dipôle. Normalement, elles devraient renforcer le caractère polaire des groupements carbonyles par effet induit (Prout 1966 - Shefter 1968).

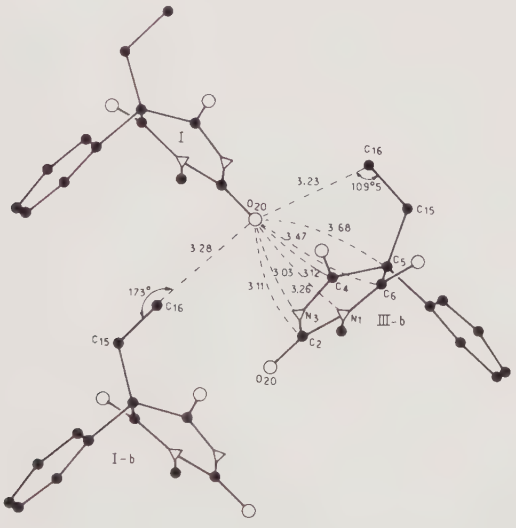


Figure 3-2-a : Interactions dipôle-dipôle dans la structure cristalline du Méphobarbital (2ème partie - paragraphe 3)

Dans le cas particulier des barbituriques disubstitués en 5, nous avons pu observer une disposition semblable à celle de l'acide barbiturique anhydre dans la structure cristalline de Méphobarbital, entre l'orbitale σ de O(20,1) et les orbitales π des atomes C(2), C(4), N(3) de la molécule (III-b). La liaison C = O(20,1) est presque perpendiculaire au cycle de (III-b), mais, les distances interatomiques sont ici supérieures à 3 Å.

Les structures cristallines de l'Hexobarbital et du Méphébarbital présentent également des interactions dipôle-dipôle mais la géométrie est différente (Figures 3-2-b et 3-2-c). Dans les deux cas, le contact $O \cdots \underset{\underset{/\backslash}{}}{\overset{\overset{\|}{}}{C}}$ est situé au voisinage immédiat de l'axe de l'orbitale π du carbone. Les distances 3,12 et 3,14 Å sont pratiquement équivalentes à la somme des rayons de Van der Waals.

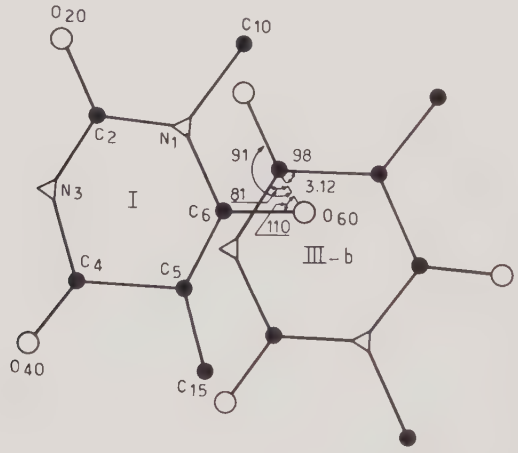


Figure 3-2-b : Interactions dipôle-dipôle dans la structure cristalline de l'Hexobarbital (2ème partie - paragraphe 1)

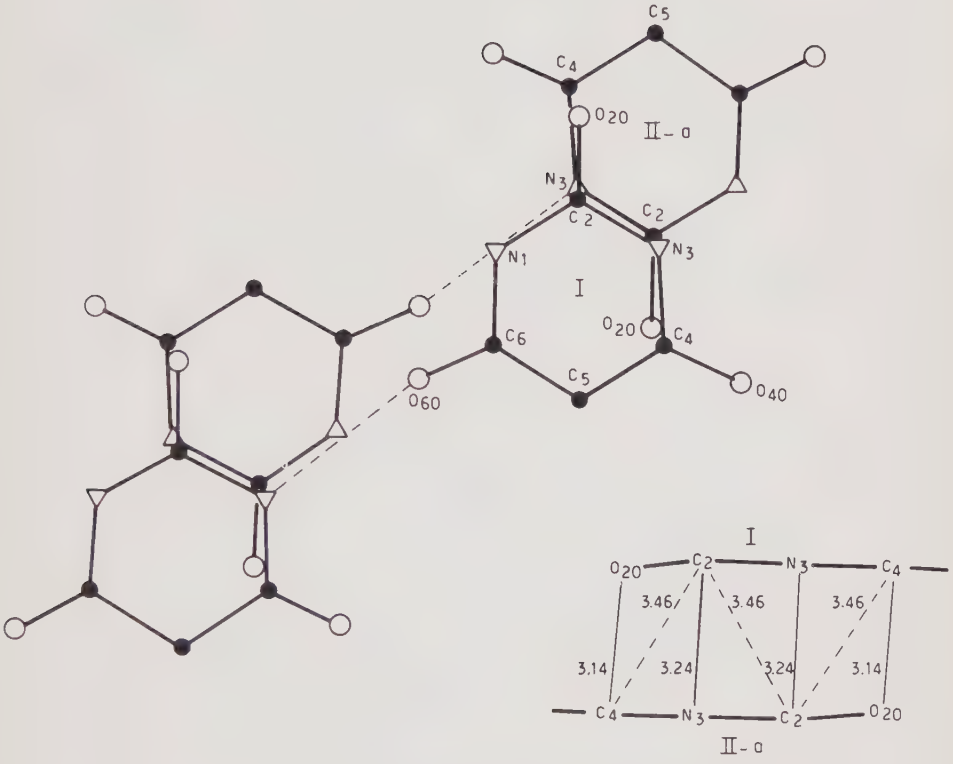


Figure 3-2-c : Interactions dipôle-dipôle dans la structure cristalline du Méphébarbital (2ème partie - paragraphe 4)

Enfin, en série barbiturique non substituée en 5, il existe peut être un type d'interactions dipolaires mettant en jeu les liaisons C=S. Dans la structure cristalline de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique, l'atome de soufre S(20,I) est proche du carbone C(6) de la molécule (I + c) (Figure 3-2-d) :

$$S(20,I) - C(6,I+c) = 3,71 \text{ Å}$$

La distance carbone-soufre observée est légèrement supérieure à la somme des rayons de Van der Waals mais la disposition relative des atomes les uns par rapport aux autres est caractéristique.

3-3 LES INTERACTIONS SOUFRE-SOUFRE

Le seul barbiturique qui serait susceptible de présenter ce type d'interactions est l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique (★). Les distances S --- S (3,75 Å) sont équivalentes au diamètre de Van der Waals du soufre, mais, l'agencement relatif des atomes est particulier. Les atomes C(2,I), S(20,I), S(20,II) sont pratiquement alignés et l'angle C(2,I)-S(20,I)-S(20,II-c) est très voisin de 90°. Les interactions s'effectueraient alors entre les orbitales π et hybrides sp des atomes de soufre (Figure 3-2-d).

En fait, seuls les calculs de la mécanique quantique pourraient rendre compte quantitativement des phénomènes découverts par l'investigation cristallographique.

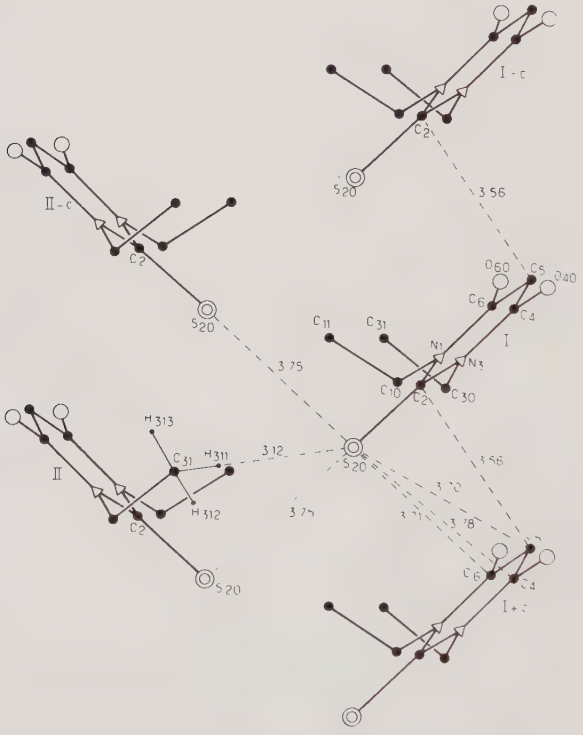


Figure 3-2-d : Interactions soufre-soufre et dipôle-dipôle dans la structure cristalline de l'acide diéthyl-1,3 thio-2 barbiturique (2ème partie - paragraphe 7)

(★) La structure cristalline de l'acide thio-2 barbiturique (Calas, 1968) présente une distance intermoléculaire S --- S très courte (3,06 Å) mais, les hydrogènes n'ayant pas été placés, on ne peut pas savoir s'il s'agit d'interactions soufre-soufre ou d'une liaison hydrogène S...H...S.

3-4 LES INTERACTIONS DE VAN DER WAALS

Elles s'exercent surtout entre les groupes liposolubles liés à l'hétérocycle hydrosoluble. Les cristallographes placent sous ce nom toutes les interactions faibles, tous les "contacts" intermoléculaires, où deux atomes se trouvent à une distance à peu près correspondante à la somme des rayons de Van der Waals.

Elles relèvent en grande partie des forces moléculaires de dispersion dites de London ($\sum_{ij} (-A_{ij} r_{ij}^{-6} + B_{ij} e^{-\alpha r_{ij}})$, somme du potentiel d'interaction de chaque couple d'atomes, d'après Kitaigorodskii 1961); elles peuvent donc être fortuites et ne pas signifier une attraction particulière entre les deux atomes intéressés, mais un compromis entre les champs d'attraction des molécules et leur encombrement.

A ces forces, toujours présentes, s'ajoutent les forces de polarisation de Debye et celles d'orientation de Keesom lorsque les molécules sont polaires (Julg, 1967). Les dispositions géométriques caractéristiques, comme celles que nous venons de décrire sous le nom d'interactions dipôle-dipôle, témoignent de l'existence de telles forces (évidemment, ces agencements moléculaires particuliers peuvent être fortuits, à moins qu'on ne les retrouve dans plusieurs strcutures différentes). Un autre exemple de ces interactions orientées est celui qu'offrent les méthyles terminaux des radicaux $C_2 H_5$ dans les Figures 3-2-a et 3-2-d (si les forces de Debye existent réellement dans ce cas, il faudrait, pour les expliquer, envisager un mécanisme de "transfert de charge").

Les interactions de Van der Waals sont très difficiles à étudier dans le cristal. Les rares résultats fondamentaux ont été obtenus grâce à la mécanique quantique. La cristallographie ne permet pas actuellement d'évaluer avec précision les forces et les énergies d'interactions. Souvent, les cristaux ne présentent pas de "contacts" bien nets. Pourtant, la cohésion cristalline et les propriétés physiques (point de fusion, par exemple) ne peuvent s'expliquer que par l'existence de "forces" de Van der Waals faibles mais nombreuses.

Les interactions de Van der Waals (en particulier, les interactions dipôle-dipôle) sont susceptibles de jouer un rôle dans les mécanismes pharmacodynamiques. En effet, la fixation d'une molécule médicamenteuse sur le support protéïque est réversible et les énergies mises en jeu sont faibles.

L'analyse comparée des structures cristallographiques dans une série pharmacodynamique est peut-être le seul moyen actuellement de reconnaître l'existence de telles forces, et de préciser leur rôle possible au niveau du récepteur biologique.

CHAPITRE IV

PHARMACODYNAMIE

Nous n'avons pas l'intention de faire, dans ce chapître, la synthèse de tous les travaux effectués sur les barbituriques par les pharmacologues. Ils sont nombreux, souvent hétéroclites et, en définitive, aucun d'entre eux n'est fondamental puisque le mécanisme chimique du mode d'action est inconnu. Il est infiniment plus important, à notre point de vue, de montrer quel peut être l'apport de la cristallographie à une meilleure connaissance pharmacodynamique de ces substances. Nous rappellerons, par conséquent, très brièvement, les principaux mécanismes physiologiques envisagés pour tenter d'expliquer leur action hypnotique. Ensuite, à la lumière des résultats cristallographiques obtenus, nous exposerons les mécanismes physicochimiques qui nous paraissent susceptibles de jouer un rôle dans la modification du métabolisme cellulaire du S.N.C. (*).

4-1 LES MECANISMES PHYSIOLOGIQUES

Les barbituriques sont des neurodépresseurs. Ils peuvent être classés en deux groupes suivant l'intensité de l'effet recherché :

- les hypnotiques (Sonéryl ...)
- les anesthésiques (Nesdonal ...)

Une telle distinction est nécessaire au point de vue médical mais il s'agirait du même mécanisme dans les deux cas. Seule l'intensité de la dépression sur le S.N.C., à un instant donné,serait différente. Les thiobarbituriques,par exemple, diffusent très rapidement dans la substance nerveuse, mais ils sont également très rapidement fixés par les lipoprotéïnes du corps. La dépression est donc massive ("sommeil chirurgical") mais fugace. Entre hypnose et anesthésie, on peut donc admettre qu'il existe tous les intermédiaires possibles.

Paton et Speden (1965), analysant le mode d'action des anesthésiques, suggèrent que l'anesthésie peut résulter :

(*) Système nerveux central.

- soit d'une impossibilité pour le neurone de conduire l'influx nerveux

- soit de l'impossibilité pour un influx de libérer un intermédiaire chimique

- soit d'une impossibilité pour une membrane post synaptique de répondre à un médiateur normalement libéré.

Les mécanismes physiques ont également été envisagés. On a pensé que les anesthésiques intervenaient sur une structure physique, la membrane (Mc Ilwain, 1962) et plus récemment sur l'équilibre physique du protoplasme (Pauling, 1961 - Miller, 1961 - Featherstone et Muchlbaecher, 1963).

Enfin, depuis que Quastel et Wheatley en 1932 démontrèrent que les barbituriques, ou d'autres agents thérapeutiques tels que l'éther, perturbent le métabolisme des coupes de tissu cérébral, et qu'il existe un parallélisme entre l'activité hypnotique et l'activité inhibitrice de la respiration "in vivo", l'action métabolique des anesthésiques n'est pas discutée (Quastel, 1962, 1963, 1965).

Laborit (1965), dans une étude très complète, souligne le rôle métabolique des barbituriques, en insistant sur le fait qu'ils sont des inhibiteurs des phosphorylations oxydatives et des processus respiratoires mitochondriaux.

Cette revue très rapide des principales hypothèses sur les mécanismes physiologiques de l'anesthésie montre bien l'extrême complexité des phénomènes. Il faudrait d'abord découvrir le processus physiologique de la dépression du S.N.C. (perte de conscience puis "sommeil chirurgical") et la localiser au point de vue histologique avant d'étudier l'aspect moléculaire du phénomène au niveau des réactions enzymatiques. La cristallographie apporte quelques informations précieuses comme nous allons le voir, mais, les résultats obtenus sont aussi fragmentaires que ceux des biologistes.

4-2 LES MECANISMES PHYSICOCHIMIQUES

4-2-1 LE FACTEUR DE FORME

Il porte essentiellement sur les substituants en 5 : monosubstitués en 5, les barbituriques sont complètement inactifs. L'activité optimale est obtenue lorsque le nombre total d'atomes de carbone des subs-

tituants atteint la valeur de six ou sept.

Il n'apparaît pas que la conformation de ces groupements joue un grand rôle. Nous avons vu que les molécules cristallines semblent présenter, au moins pour les substituants cycliques, une assez grande liberté de rotation autour de la liaison C(5)-C(51). Ce dernier résultat vient, d'ailleurs, d'être confirmé par les calculs de la chimie quantique (Pullman 1971). Il ne semble pas non plus que leur position par rapport aux plans des liaisons hydrogène du cycle barbiturique ait une quelconque importance, puisque l'angle de pliage de ce cycle paraît varier facilement. Hansch (1965), utilisant des techniques totalement différentes, apporte également la preuve que la "lock and key theory" n'est guère utile pour expliquer le mode d'action des barbituriques; ses calculs montrent que le facteur de forme joue un rôle négligeable (★). Mais, il est possible que cette théorie ait encore quelque valeur si on ne considère que la partie résonante du cycle barbiturique.

4-2-2 LE FACTEUR IONIQUE

Tous les barbituriques disubstitués en 5 présentent de très faibles propriétés acides en solution. Cependant, depuis les expériences déjà anciennes de Clowes (1940), on admet qu'ils n'agissent pas à l'état dissocié (le milieu biologique est suffisamment tamponné pour exclure cette éventualité).

Mais, si B est une base du milieu biologique et si AH désigne un barbiturique disubstitué en 5, la réaction réversible suivante ne peut pas être absolument exclue :

$$AH + B \rightleftharpoons A^- + BH^+$$

Les propriétés acides des hydrogènes liés aux atomes d'azote en position 1 et 3 sont assez mal connues et on ignore s'ils peuvent énoliser les groupements carbonyles du cycle barbiturique.

(★) Si la taille des substituants en 5 devient trop grande, l'activité hypnotique des barbituriques disparaît progressivement. Mais il s'agit alors d'un autre phénomène, celui de l'encombrement stérique des groupements liposolubles par rapport au cycle barbiturique.

4-2-3 L'HYPOTHESE PHYSICOCHIMIQUE DE LA NARCOSE

Les substances hypnotiques, pour la plupart, sont constituées invariablement de radicaux liposolubles attachés à des groupes hydrosolubles ou à des groupements polaires. Aucun de ces composés ne possède de caractère acide ou basique notable. Par contre, tous peuvent former des associations moléculaires dans les solvants aqueux.

Dans le cristal, nous avons vu que les barbituriques s'associent très facilement par liaison hydrogène. En solution, on pense que ces associations moléculaires subsistent quelque peu, en formant soit des dimères labiles soit des polymères en courte chaîne. L'aptitude à former des liaisons hydrogène N-H...O expliquerait l'aisance avec laquelle les barbituriques se complexent avec d'autres molécules organiques (Kim, 1968 - Craven, 1970).

Nous ignorons le mécanisme biochimique de l'action des hypnotiques, mais, il est très probable que la liaison hydrogène joue un rôle essentiel dans la narcose barbiturique. Cette activité pourrait débuter par la formation d'un complexe auquel sont susceptibles de participer les deux groupements imides comme accepteurs d'électrons ou les trois carbonyles comme donneurs. Il n'est pas impossible que l'un de ces derniers, par sa tendance à l'énolisation, se présente sous une forme $C^{\cdots}O^{-}$ particulièrement active. Les substituants sur le carbone C(5), par leur caractère liposoluble, joueraient un rôle dans le franchissement des membranes et permettraient, en quelque sorte, au cycle barbiturique de parvenir sur les sites actifs. Une telle hypothèse est en plein accord avec la vieille loi expérimentale selon laquelle un hypnotique est d'autant plus actif que son coefficient de partage lipide/eau est plus grand. Une étude cristallographique des antagonistes des barbituriques permettrait peut être d'élucider en grande partie leur rôle métabolique dans le phénomène de la narcose.

CONCLUSION

L'étude cristallographique d'une série pharmacodynamique est le point de départ d'une longue suite de travaux expérimentaux qui doivent aboutir à la connaissance des relations Structure-Activité. Il est, en effet, essentiel d'établir les propriétés des molécules avant d'émettre une hypothèse sur leur mode d'action.

La cristallographie, avec la généralisation des diffractomètres automatiques et l'utilisation de très petits cristaux, permet d'obtenir des résultats extrêmement précis. Ainsi, par exemple, nous avons pu mettre en évidence l'étirement des groupements carbonyles et la déformation du cycle barbiturique sous l'action de la liaison N-H...O. En plaçant les atomes d'hydrogène, nous avons pu prouver également que certains d'entre eux étaient particulièrement mobiles. Il semble bien, par conséquent, que les cristallographes puissent actuellement espérer obtenir une bonne connaissance des propriétés physicochimiques des molécules pharmacodynamiques.

Les pharmacologues, de leur côté, fournissent également des renseignements précieux sur les relations Structure-Activité. Malheureusement, comme pour les physicochimistes, les résultats restent fragmentaires car il y a un hiatus profond entre les techniques. Le cristallographe ne dépasse pas l'échelle de la molécule, le biologiste arrive au mieux à isoler et à observer les structures constituant la cellule vivante (noyau, mitochondries...). On comprend donc que, dans ces conditions, il soit très difficile de connaître véritablement, au niveau moléculaire, le mode d'action d'une substance pharmacodynamique. Si le cristallographe ne peut pas espérer raisonnablement découvrir directement les relations Structure-Activité, il lui reste tout de même quelque espoir d'y parvenir par un autre moyen. Nous pensons en particulier qu'une étude parallèle des antagonistes d'une série pharmacodynamique donnée pourrait être très fructueuse.

BIBLIOGRAPHIE

ALLEAUME, M. (1967) - Thèse d'Etat. Bordeaux.

BOLTON, W. (1963) - Acta Cryst. 16,166.

BOLTON, W. (1963) - Acta Cryst. 16,950.

BOLTON, W. (1964) - Nature, 201, 987.

BOLTON, W. (1964) - Acta Cryst. 17,147.

BURGER, A. (1960) - Medicinal Chemistry. Interscience publishers, Inc. N.Y.

BURGER, A. et PARULKAR, A.P. (1966) Annu. Rev. Pharmacol., U.S.A., 6,19,48.

CALAS, M.R. (1968) - Thèse 3ème cycle. Bordeaux.

CLOWES, G.H.A., KELTCH, A.K. et KRAHL, M.E. (1940) - J. Pharmacol. Exp. Ther. 68,312.

CRAMÉR, H. (1966) - Mathematical Methods of Statistics. Princeton University Press.

CRAVEN, B.M. (1964) - Acta Cryst. 17,282.

CRAVEN, B.M. et MASCARENHAS, Y. (1964) - Acta Cryst. 17,407.

CRAVEN, B.M., MARTINEZ-CARRERA, S. et JEFFREY, G.A. (1964) Acta Cryst. 17,891.

CRAVEN, B.M., VIZZINI, E.A. et RODRIGUES, M.M. (1969) - Acta Cryst. B.25, 1978.

CRAVEN, B.M. et VIZZINI, E.A. (1969) - Acta Cryst. B.25, 1993.

CRAVEN, B.M. et CUSATIS, C. (1969) - Acta Cryst. B.25, 2291.

CRAVEN, B.M. et GARTLAND, G.L. (1970) - Communication personnelle.

CRUICKSHANK, D.W.J. et ROBERTSON, J.M. (1953) - Acta Cryst. 6,698.

DONOHUE, J. (1968) - Structural Chemistry and Molecular Biology. A.Rich and N.Davidson, W.H. Freeman and Co., San Francisco.

FEATHERSTONE, R.M. et MUCHLBAECHER, C. (1963) - Discussion of hydrate theorie of anesthesia in: "Mechanisms of anesthesia" 1 vol., Little, Brown, Boston.

HAHN, T. (1957). Z. Kristall. Bd. 109, 438.

HAMILTON, W.C. et IBERS, J.A. (1968) - Hydrogen Bonding in Solids. W.A. Benjamin, Inc. New-York-Amsterdam.

HANSCH, C., STEWARD, A.R. et IWASA, J. (1965) - Mol. Pharmacol. 1,87-92.

HANSCH, C. et ANDERSON, S.M. (1967) - J. Med. Chem. 10,5.745.

HOOGSTEEN, K. (1963) - Acta Cryst. 16,28.

JEFFREY, G.A., GHOSE, S. et WARWICKER, J.O. (1961) - Acta Cryst. 14,881.

JULG, A. (1967) - Chimie quantique Dunod Université - Paris
KIM, S.H. et RICH, A. (1968) - Proc.Nat.Acad.Sci.U.S. Vol.60,n°2, pp.402-408.
KITAIGORODSKII, A.J. (1957- 1961) - Organic Chemical Crystallography. C.B. New-York.
LABORIT, H. et LABORIT, G. (1965) Revue Agressologie VI,6.
Mc ILWAIN, A. (1962) - Appraising Enzymic action of central depressants by examining cerebral tissues.in "Enzymes and drug action" - pp. 170-198. Symposium Ciba Found., 1 vol., J. and A. Churchill, London.
MILLER, S.L. (1961) - A theory of gazeous anesthetics. Proc.Nat.Acad. Sci. U.S.A. 47,1515-1524.
PATON, W.D.M. et SPEDEN, R.N. (1965) - Anesthetics and the central nervous system. Brit.Med.Bull., 21,1,44-48.
PAULING, L. (1960) - TheNature of the Chemical Bond - 3rd Edition, Cornell U.P.,Ithaca, New-York.
PAULING, L. (1961) - A molecular theorie of general anesthesia.Anesthesia is attributed to the formation in the brain of minute hydrate crystal of the clathrate type. Science 134, 15-21.
PROUT, C.K. et WALLWORK, S.C. (1966) - Acta Cryst. 21,449.
PULLMAN, B., COUBEILS, J.L. et COURRIERE, Ph. (1971) - A molecular orbital study of the conformation of barbiturates. Communication personnelle.
QUASTEL, J.H. et WHEATLEY, A.H. (1932) - Narcosis and oxidations of the brain. Proc.Roy.Soc., 112, 60-79.
QUASTEL, J.H. (1962) - Effects of anesthetics, depressants and tranquillizers in brain métabolism.In "Neurochesmitry; the chemistry of brain and nerve". 1 vol.2nd.ed., pp.790-812. Charles C. Thomas, Springfield- Illinois.
QUASTEL, J.H. (1963) - Effects of anesthetics, depressants and tranquillizers on cerebral metabolism.in "Metabolic inhibitors a comprehensive treaty".Vol.2, pp.517-538. Academic Press. New-York.
QUASTEL, J.H. (1965) - Effects of drugs on metabolism of the brain in vivo. British Med.Bull., 21,1, 49-56.
REEKE, G.N. et MARSH, R.E. (1966) - Acta Cryst., 20,703.
SHEFTER, E. (1968) - J.Pharm.Sci. 57,350.
SINGH, C. (1965) - Acta Cryst. 19,759.
SINGH, C. (1965) - Acta Cryst. 19,767.
SOBELL, H.M. et TOMITA, K. (1964) - Acta Cryst. 17,122.
SUTOR, D.J. (1958) - Acta Cryst. 11,83.
SUTOR, D.J. (1958) - Acta Cryst. 11,453.
SUTOR, D.J. (1962) - Nature 195,68.
WHEATLEY, P.J. (1960) - Acta Cryst. 13,80.

Vu et approuvé

Bordeaux, Décembre 1971

pour le Président du Conseil de l'Université de Bordeaux I

le premier Vice-Président

M.RIMPAULT